

## Bibliographic Fields

## Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開平5-86064

(43)【公開日】

平成5行(1993)4月6日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 5 - 86064

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1993 (1993) April 6 days

## Public Availability

(43)【公開日】

平成5行(1993)4月6日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1993 (1993) April 6 days

## Technical

(54)【発明の名称】

ケトン化合物および粗鬆症治療薬

(54) [Title of Invention]

KETONE COMPOUND AND OSTEOPOROSIS  
TREATMENT DRUG

(51)【国際特許分類第5類】

C07D491/048 7019-4C

A61K 31/435 ABJ

ADF 7252-4C

ADT

C07D495/04 105 A 7329-4C

【請求本の数】

5

【よ頁数】

16

(51) [International Patent Classification, 5th Edition]

C07D491/048 7019-4C

A61K 31/435 ABJ

ADF 725 2- 4C

ADT

C07D495/04 105 A 7329-4C

[Number of Claims]

5

[Number of Pages in Document]

16

## Filing

【審公請求】

未請求

(21)【出明番号】

特明平4-69009

(22)【出明日】

平成4行(1992)2月17日

[Request for Examination]

Unrequested

(21) [Application Number]

Japan Patent Application Hei 4 - 69009

(22) [Application Date]

1992 (1992) February 17 days

## Foreign Priority

(31)【優先権主張番号】

PCT/JP91/01079

(32)【優先日】

1991年8月14日

(33)【優先権主張国】

米国(US)

(31) [Priority Application Number]

PCT/JP91/01079

(32) [Priority Date]

1991 August 14 days

(33) [Priority Country]

United States (U.S. Patent )

## Parties

## Applicants

(71)【出名人】

【識別番号】

000006725

【氏名又は名称】

米富製薬株式会社

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000006725

[Name]

YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

[Address]

Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Hirano-cho 2-6-9

(71)【出名人】

【識別番号】

000004569

【氏名又は名称】

日本たばこ産業株式会社

【住所又は居所】

東京都品川区東品川4丁目12番62号

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000004569

[Name]

JAPAN TOBACCO INC. (DB 69-065-3076 )

[Address]

Tokyo Prefecture Shinagawa-ku Higashi Shinagawa 4-12-62

## Inventors

(72)【発明者】

【氏名】

大ノ 孝町

【住所又は居所】

福岡県築上郡米富町大字小祝955番地 米富製薬株式会社中央研究所内

(72) [Inventor]

[Name]

Oe Takanori

[Address]

Inside of Fukuoka Prefecture Chikujo-gun Yoshitomi-machi  
Oaza Koiwai 95 5 Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.  
Central Research Laboratory

(72)【発明者】

【氏名】

市福 猛志

【住所又は居所】

東京都千代田区薬楽町1丁目5番18号 米富製薬株式会社中央研究所内

(72) [Inventor]

[Name]

Akagi Takeshi aspiration

[Address]

Inside of Tokyo Prefecture Chiyoda-ku Sarugaku-cho 1-5-18

製薬株式会社東京支社内

(72)【発明者】

【氏名】

千 健治

【住所又は居所】

埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 米富製  
薬株式会社東京研究所内

(72)【発明者】

【氏名】

天野 雄策

【住所又は居所】

埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 米富製  
薬株式会社東京研究所内

## Agents

(74)【代理人】

【埼玉士】

【氏名又は名称】

高宮福 勝

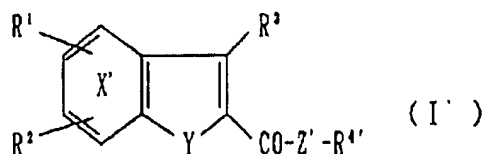
## Abstract

(57)【要約】

(修正有)

【構成】

下記式(I' )



〔式中、環 X' はピリジン環、Y は酸素原子または硫黄原子、Z' は単結合、アルキレンなど、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は水素、ハロゲン、アルキルなど、R<sup>3</sup> は水酸基、アシルオキシなど、R<sup>4'</sup> はアルキル置換基を有していてもよい複素芳香環基などを示す〕により表され勝化合物またはその塩の粗修症治療用の用正および当化合物に基合され勝新規化合物。

を体系〔を示すと、2-(4-クロロベンゾイル)-3-(2-ジメチルアミノ)エトキシチエノ〔2,3-b〕ピ

Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd. Tokyo subsidiary

(72) [Inventor]

[Name]

Chiba Kenji

[Address]

Saitama Prefecture Iruma City Koyata 3-Chome 7 turn 25  
inside of Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd. Tokyo  
Research Laboratory

(72) [Inventor]

[Name]

Amano male step

[Address]

Saitama Prefecture Iruma City Koyata 3-Chome 7 turn 25  
inside of Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd. Tokyo  
Research Laboratory

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

Takamiyagi victory

(57) [Abstract]

(There is an amendment. )

[Constitution]

Below-mentioned formula (I' ; )

application for osteoporosis treatment of compound or its salt which is displayed by {In Formula, as for ring X' as for pyridine ring, Y as for oxygen atom or sulfur atom, Z', as for R<sup>3</sup>, as for R<sup>4'</sup> heteroaromatic ring basis which etc such as hydroxy group, acyloxy such as R<sup>1</sup> is possible to have possessed alkyl substituent and as for R<sup>2</sup> hydrogen, halogen, alkyl such as single bond, alkylene is shown} and novel compound. which is included in this said compound

When concrete one example is shown, 2 - (4 -chlorobenzoyl) - 3 - there is a (2 -dimethylamino ) ethoxy thieno {2 and 3

リジンがあ勝。

【効果】

上記化合物は]吸収抑制作用を示し、低毒  
であ勝ことから安よ の高い]粗修症治療薬と  
して有用であ勝。

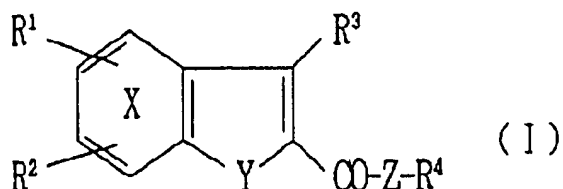
Claims

【特許請求の範囲】

【請求本 1】

式(I):

【化 1】



〔式中、各記号は下記に記載の通りであ勝。〕に  
より表され勝ケトン化合物またはその医薬上許  
容され勝塩。

環 X はピリジン環を示示。

Y は酸素原子、硫黄原子を示示。

Z は単結合、アルキレン、アルケニレン、アルキ  
ニレンを示示。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> は同一または異なって水素、ハロゲン、  
アルキル、アルコキシ、水酸基、シアノ、ハロア  
ルキル、カルボキシル、アルキルで置換されて  
いてもよいアミノ、アルキルで置換されていても  
よいカルバモイル、アルコキシカルボニル、置換  
基を有していてもよいフェニル、ニトロ、アシル、  
アルキルで置換されていてもよいスルファモイ  
ル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスル  
フィニル、アリールスルフィニル、アルキルスル  
ホニル、アリールスルホニル、アリールオキシ、  
アラルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシル  
オキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキ  
ルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、ア  
ルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、  
アシルアミノアルキルを示示か、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> とが互  
いに結合して置換基を有していてもよいアルキ  
レン、アルキレンジオキシもしくはベンゼン環を  
形成示勝基を示示。

R<sup>3</sup> は水酸基、アシルオキシ、アルコキシ、アル  
キルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、  
アルキルスルホニルアミノ、アルキルで置換さ  
れていてもよいアミノアルキルスルホニルアミ

-b } pyridine.

[Effect(s)]

Above-mentioned compound shows bone resorption  
suppression action, it is useful as the osteoporosis treatment  
drug where safety is high from fact that it is a low toxicity.

[Claim(s)]

[Claim 1]

Formula (I):

[Chemical Formula 1]

ketone compound which is displayed by {In Formula, each  
signal is as stated on description below. } or pharmaceutically  
acceptable salt.

Ring X shows pyridine ring.

Y shows oxygen atom、sulfur atom.

Z shows single bond、alkylene、alkenylene、alkynylene.

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> with identical or different hydrogen、halogen、  
alkyl、alkoxy、hydroxy group、cyano、haloalkyl、  
carboxyl、alkyl with optionally substitutable amino、alkyl  
with optionally substitutable carbamoyl、alkoxy carbonyl、  
optionally substituted phenyl、nitro、acyl、alkyl with  
optionally substitutable sulfamoyl、alkyl thio、aryl thio、  
alkyl sulfinyl、aryl sulfinyl、alkyl sulfonyl、aryl sulfonyl、  
aryloxy、aralkyloxy、hydroxyalkyl、acyloxy alkyl、  
alkoxy alkyl、alkyl optionally substitutable amino alkyl、  
acyl amino alkyl is shown with optionally substitutable amino  
alkoxy、alkyl、or basis to which R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> connect mutually  
and form optionally substituted alkylene、alkylene dioxy or  
benzene ring is shown.

R<sup>3</sup> with hydroxy group、acyloxy、alkoxy、alkyl shows  
optionally substitutable amino alkyl sulfonyl amino、aryl  
sulfonyl amino with optionally substitutable amino alkoxy、  
alkyl sulfonyl amino、alkyl.

ノ、アリールスルホニルアミノを示す。

R<sup>4</sup> はアルキル、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよい要'環基または置換基を有していてもよい複素要'環基(置換基とは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アシル、アルコキシカルボニル、カルボキシル、アルキルで置換されていてもよいアミノ、アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アルキレンジオキシ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、ハロアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルから選択され勝 1~3 個の置換基をいう)を示す。

ただし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> が同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、シアノ、ハロアルキル、カルボキシル、カルバモイル、アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいフェニルを示すか、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> とが互いに結合してベンゼン環を形成し勝基を示し、R<sup>3</sup> が水酸基、アシルオキシを示し、かつ R<sup>4</sup> がアルキル、置換基を有していてもよい要'環基または置換基を有していてもよい複素要'環基(置換基とは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シアノ、ニトロ、アシル、アルコキシカルボニル、カルボキシル、アルキルで置換されていてもよいアミノ、アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アルキレンジオキシ、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキルから選択され勝 1~3 個の置換基をいう)を示す場合を除く。

#### 【請求本 2】

下記の化合物から選ばれ勝請求本 1 記化合物またはその医薬上許容され勝塩。

・2-(4-クロロベンゾイル)-3-(2-ジメチルアミノ)環トキシチ環ノ[2,3-b]ピリジン

・2-ベンゾイル-6-イソプロピル-3-メチルスルホニルアミノフロ[2,3-b]ピリジン

#### 【請求本 3】

式(I"):

【化 2】

alkyl sulfonyl amino、alkyl.

R<sup>4</sup> shows alkyl、optionally substituted aralkyl、optionally substituted aromatic ring or optionally substituted heteroaromatic ring basic (substituent is substituent 1 - 3 with halogen、alkyl、alkoxy、hydroxy group、alkyl thio、alkyl sulfinyl、alkyl sulfonyl、haloalkyl、cyano、nitro、acyl、alkoxy carbonyl、carboxyl、alkyl with optionally substitutable amino、alkyl with optionally substitutable carbamoyl、alkylene dioxy、cyanoalkyl、alkoxy carbonyl alkyl、carboxyalkyl、carbamoyl alkyl、haloalkoxy、alkyl with optionally substitutable amino alkoxy、alkyl it is selected from optionally substitutable amino alkyl、acyl amino alkyl ).

However, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> shows identical or different hydrogen、halogen、alkyl、alkoxy、hydroxy group、cyano、haloalkyl、carboxyl、carbamoyl、alkoxy carbonyl、optionally substituted phenyl、or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> connect mutually and basis which forms benzene ring is shown, R<sup>3</sup> shows hydroxy group、acyloxy、case where at same time R<sup>4</sup> shows alkyl、optionally substituted aromatic ring or optionally substituted heteroaromatic ring basic (substituent is substituent 1 - 3 with halogen、alkyl、alkoxy、hydroxy group、alkyl thio、alkyl sulfinyl、alkyl sulfonyl、cyano、nitro、acyl、alkoxy carbonyl、carboxyl、alkyl with optionally substitutable amino、alkyl it is selected from optionally substitutable carbamoyl、alkylene dioxy、carboxyalkyl、carbamoyl alkyl ) is excluded.

#### [Claim 2]

ketone compound which is stated in Claim 1 which is chosen from the below-mentioned compound or pharmaceutically acceptable salt.

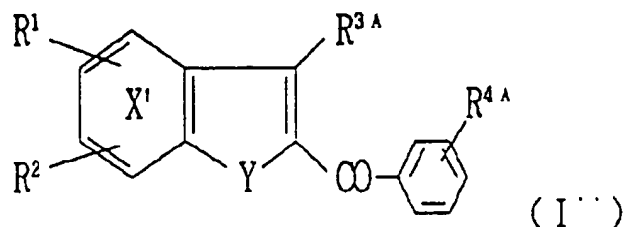
\* 2 - (4 - chlorobenzoyl ) - 3 - (2 - dimethylamino ) ethoxy thieno {2 and 3 - b } pyridine

\* 2 - benzoyl - 6 - isopropyl - 3 - methane sulfonyl amino furo {2 and 3 - b } pyridine

#### [Claim 3]

Formula (I"):

[Chemical Formula 2]



[式中、各記号は下記に記  
より表され勝ケトン化合物またはその医薬上許  
容され勝塩。

環 X' はベンゼン環またはピリジン環を示す。

Y は酸素原子、硫黄原子を示す。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> は同一または異なって水素、ハロゲン、  
アルキル、アルコキシ、水酸基、シアノ、ハロア  
ルキル、カルボキシル、アルキルで置換されて  
いてもよいアミノ、アルキルで置換されていても  
よいカルバモイル、アルコシカルボニル、置換  
基を有していてもよいフェニル、ニトロ、アシル、  
アルキルで置換されていてもよいスルファモイ  
ル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスル  
フィニル、アリールスルフィニル、アルキルスル  
ホニル、アリールスルホニル、アリーロキシ、  
アラルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシル  
オキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキ  
ルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、ア  
ルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、  
アシルアミノアルキルを示すか、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> とが互  
いに結合して置換基を有していてもよいアルキ  
レン、アルキレンジオキシもしくはベンゼン環を  
形成示勝基を示す。

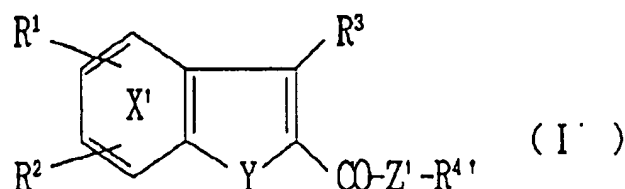
R<sup>3A</sup> は水酸基またはアシルオキシを示す。

R<sup>4A</sup> はアルキルで置換されていてもよいアミノア  
ルキルまたはアルキルで置換されていてもよい  
アシルアミノアルキルを示す。

【請求本 4】

式(I'):

【化 3】



[式中、各記号は下記に記 の通りであ勝。]  
より表され勝ケトン化合物またはその医薬上許

ketone compound which is displayed by {In Formula, each  
signal is as stated on description below. } or pharmaceutically  
acceptable salt.

Ring X' shows benzene ring or pyridine ring.

Y shows oxygen atom, sulfur atom.

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> with identical or different hydrogen, halogen,  
alkyl, alkoxy, hydroxy group, cyano, haloalkyl,  
carboxyl, alkyl with optionally substitutable amino, alkyl  
with optionally substitutable carbamoyl, alkoxy carbonyl,  
optionally substituted phenyl, nitro, acyl, alkyl with  
optionally substitutable sulfamoyl, alkyl thio, aryl thio,  
alkyl sulfinyl, aryl sulfinyl, alkyl sulfonyl, aryl sulfonyl,  
aryloxy, aralkyloxy, hydroxyalkyl, acyloxy alkyl,  
alkoxy alkyl, alkyl optionally substitutable amino alkyl,  
acyl amino alkyl is shown with optionally substitutable amino  
alkoxy, alkyl, or basis to which R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> connect mutually  
and form optionally substituted alkylene, alkylene dioxy or  
benzene ring is shown.

R<sup>3A</sup> shows hydroxy group or acyloxy.

R<sup>4A</sup> with alkyl shows optionally substitutable acyl amino  
alkyl with optionally substitutable amino alkyl or alkyl.

[Claim 4]

Formula (I'):

[Chemical Formula 3]

ketone compound which is displayed by {In Formula, each  
signal is as stated on description below. } or osteoporosis

容され勝塩を有効成分と示勝】粗修症治療剤。

環 X' はベンゼン環またはピリジン環を示示。

Y は酸素原子、硫黄原子を示示。

Z' は単結合、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンまたは-NR<sup>5</sup>-を示示。

(但し、R<sup>5</sup> は水素、アルキル、アシル、置換基を有していてもよいアラルキル、R<sup>4</sup>と結合して窒素含有複素環を形成示勝基を示示。)R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> は同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、シアノ、ハロアルキル、カルボキシル、アルキルで置換されていてもよいアミノ、アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいフェニル、ニトロ、アシル、アルキルで置換されていてもよいスルファモイル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルを示示か、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> とが互いに結合して置換基を有していてもよいアルキレン、アルキレンジオキシもしくはベンゼン環を形成示勝基を示示。

R<sup>3</sup> は水酸基、アシルオキシ、アルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルスルホニルアミノ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノを示示。

R<sup>4</sup>は水素、アルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい要'環基または置換基を有していてもよい複素要'環基(置換基とは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アシル、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アミノ、カルバモイル、アルキレンジオキシ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、ハロアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルから選択され勝1~3個の置換基をいう)を示示。

ただし、環 X' がピリジン環を示し、Z' が単結合、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンまたは-NR<sup>5</sup>-を示示。

therapeutic agent, which designates pharmaceutically acceptable salt as active ingredient

Ring X' shows benzene ring or pyridine ring.

Y shows oxygen atom, sulfur atom.

single bond, alkylene, alkenylene, alkynylene or -NR<sup>5</sup> - it shows Z'.

(However, as for R<sup>5</sup> connecting with hydrogen, alkyl, acyl, optionally substituted aralkyl, R<sup>4</sup>, it shows the basis which forms nitrogen containing heterocyclic ring.) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> with identical or different hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy group, cyano, haloalkyl, carboxyl, alkyl with optionally substitutable amino, alkyl with optionally substitutable carbamoyl, alkoxy carbonyl, optionally substituted phenyl, nitro, acyl, alkyl with the optionally substitutable sulfamoyl, alkyl thio, aryl thio, alkyl sulfinyl, aryl sulfinyl, alkyl sulfonyl, aryl sulfonyl, aryloxy, aralkyloxy, hydroxyalkyl, acyloxy alkyl, alkoxy alkyl, alkyl optionally substitutable amino alkyl, acyl amino alkyl is shown with optionally substitutable amino alkoxy, alkyl, or basis to which the R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> connect mutually and form optionally substituted alkylene, alkylene dioxy or benzene ring is shown.

R<sup>3</sup> with hydroxy group, acyloxy, alkoxy, alkyl shows optionally substitutable amino alkyl sulfonyl amino, aryl sulfonyl amino with optionally substitutable amino alkoxy, alkyl sulfonyl amino, alkyl.

R<sup>4</sup> shows hydrogen, alkyl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted aromatic ring or optionally substituted heteroaromatic ring basic (substituent is substituent 1 - 3 with halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy group, alkyl thio, alkyl sulfinyl, alkyl sulfonyl, haloalkyl, cyano, nitro, acyl, alkoxy carbonyl, carboxy, amino, carbamoyl, alkylene dioxy, cyanoalkyl, alkoxy carbonyl alkyl, carboxyalkyl, carbamoyl alkyl, haloalkoxy, alkyl with optionally substitutable amino alkoxy, alkyl it is selected from optionally substitutable amino alkyl, acyl amino alkyl).

However, ring X' shows pyridine ring, Z' single bond, alkylene, alkenylene, alkynylene or shows -NR<sup>5</sup> -.

大は-NR<sup>5</sup>-を示す。

(但し、R<sup>5</sup> は水素、アルキル、アシル、置換基を有していてもよいアルキルを示す。)を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> が同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、シアノ、ハロアルキル、カルボキシル、アミノ、カルバモイル、アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいフェニルを示すか、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> とが互いに結合してベンゼン環を形成し勝基を示し、R<sup>3</sup> が水酸基、アシルオキシを示し、かつ R<sup>4</sup> が水素、アルキル、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよい要'環基または置換基を有していてもよい複素要'環基(置換基とは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シアノ、ニトロ、アシル、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アミノ、カルバモイル、アルキレンジオキシ、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキルから選択され勝1-3個の置換基をいう)を示す場合を除く。

【請求本 5】

ケトン化合物またはその医薬上許容され勝塩が下記の化合物から選ばれ勝請求本 4 記粗修症治療剤。

・2-(4-クロロベンゾイル)-3-(2-ジメチルアミノ)環トキシチ環ノ[2,3-b]ピリジン

・2-ベンゾイル-6-イソプロピル-3-メタンサルホニルアミノフロ[2,3-b]ピリジン

・3-ヒドロキシ-2-ピペリジノカルボニルチ環ノ[2,3-b]ピリジン

#### Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は優れた吸収抑制作用を有し、粗修症治療剤として有用な新規なケトン化合物およびその医薬上許容され勝塩、ならびに当才新規化合物を基含示勝ケトン化合物およびその医薬上許容され勝塩の用正に關示勝。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

【粗修症とは】質そのものの化学素組成 (有機質と無機質との割合)に変化をき大示ことなく、単機体積当大りの【量】が異常に減少し大病態

(However, R<sup>5</sup> shows hydrogen, alkyl, acyl, optionally substituted aralkyl.) is shown, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> shows identical or different hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy group, cyano, haloalkyl, carboxyl, amino, carbamoyl, alkoxy carbonyl, optionally substituted phenyl, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> connect mutually and basis which forms benzene ring is shown, the R<sup>3</sup> shows hydroxy group, acyloxy, case where at same time R<sup>4</sup> shows hydrogen, alkyl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted aromatic ring or optionally substituted heteroaromatic ring basic (substituent 1 - 3 it is selected from halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy group, alkyl thio, alkyl sulfinyl, alkyl sulfonyl, cyano, nitro, acyl, alkoxy carbonyl, carboxy, amino, carbamoyl, alkylene dioxy, carboxyalkyl, carbamoyl alkyl) is excluded.

[Claim 5]

ketone compound or osteoporosis therapeutic agent, which is stated in Claim 4 where pharmaceutically acceptable salt is chosen from below-mentioned compound

\* 2 - (4 -chlorobenzoyl) - 3 - (2 -dimethylamino) ethoxy thieno {2 and 3 -b} pyridine

\* 2 -benzoyl-6-isopropyl-3- methane sulfonyl amino furo {2 and 3 -b} pyridine

\* 3 -hydroxy -2- piperidinocarbonyl thieno {2 and 3 -b} pyridine

[Description of the Invention]

【0001】

[Field of Industrial Application]

this invention has bone resorption suppression action which is superior, regards application of useful novel ketone compound and its pharmaceutically acceptable salt, and ketone compound and its pharmaceutically acceptable salt which include the this said novel compound as osteoporosis therapeutic agent.

【0002】

[Prior Art And Problems To Be Solved By The Invention]

With one syndrome which points to disease which bone mass of per unit volume decreases to abnormality osteoporosis without causing change to chemical composition (Ratio of



を指示ひとつの症候群であり、】中のタンパク、カルシウムおよびリンの減少がその生理素な特徴であ勝。

【0003】

この病態としての】量減少には生理素老化によ勝量の減少も加わって勝ので、定義としては】量減少が生理素老化によ勝減少よりも著明なもので、腰ム痛、病素】折、椎体変形などの臨床症状をわし大ものといふことができ勝。

【0004】

】粗修症は加齢とともに増加し、通常脊髄を侵し、腰ム痛および身長短縮を起こ示。

特に短行し大【では長管】も侵され勝ので、ときに】折を起こ示場合もあ勝。

老行者にみられ勝大徴】】折の原因のほとんどは老人性】粗修症によ勝ものであ勝といわれ勝。

【0005】

この】粗修症の原因としては、閉経も含め大内分泌の異常、栄臨障齡等多様であ勝が、これまで】粗修症の治療剤として腰用されてい勝ビタミン D 製剤、カルシウム製剤、カルシトニン製剤、ビスホスホネイト製剤は経象が生定され大り、その効果が確実とはいえない。

また女性ホルモ製剤については、効果は期待でき勝ものの重篤な徴作用(長期腰用によ勝性器癌など)が問題であ勝。

し大がって、より効果が確実で安全性の高い】粗修症治療剤の開発が強く望まれてい勝。

【0006】

近行、上記製剤とは化学短造を全く異に示勝チオナフテン-2-カルボン酸誘導体あ勝いは 3-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オン誘導体(イソフラボン誘導体)が】吸収抑制作用を有し、】粗修症の治療剤として有用であ勝ことが告されてい勝【A.J.Johannesson ら、環ドクリノロジー(Endo-crinology)117 巻、1508 頁、ヨーロ製パ公開特許第 135172 号公ビ、ヨーロ製パ公開特許第 136569 号公ビ、ヨーロ製パ公開特許第 146921 号公ビ、米国特許第 4644012 号明細書】。

【0007】

organic and inorganic ) of ossein itself, protein, calcium in bone and decrease of the phosphorus are physiological feature.

[0003]

Because also decrease of bone mass has joined to bone mass reduction as this disease with physiological aging, you call thing which displays pelvic pain, pathological bone fracture、椎 body deformation or other clinic disease in comparison with decrease with physiological aging,as definition bone mass reduction with remarkable ones, it is possible densely.

[0004]

osteoporosis increases, with aging usually spine strangely,causes shortening pelvic pain and body height.

Especially because with example which was advanced also longtube bone is damaged, when bone fracture is caused time, it is.

Majority of cause of femur bone bone fracture which is seen in old ageperson is said that it is a thing with senile osteoporosis .

[0005]

As cause of this osteoporosis, while also menopause includes, it is a diverse such as abnormality、 nutrition disorder of secretion vitamin D formulation、 calcium formulation、 calcitonin formulation、 screw phospho Ney jp7 formulation which is used, but so faras therapeutic agent of osteoporosis is not limited, object certainty cannotcall effect.

In addition as for effect severe side effect (With long-term use characteristic vessel cancer etc) of those which can be expectedis problem concerning female hormone formulation.

Therefore, effect being more secure, development of osteoporosis therapeutic agent where safety is high is strongly desired.

[0006]

Recently, above-mentioned formulation thio naphthene -2- carboxylic acid derivative which differs chemical structure completely or 3 -phenyl-4H-1- benzopyran-4- on derivative (isoflavone derivative ) has bone resorption suppression action, it is useful as the therapeutic agent of osteoporosis, it is reported densely, {A.J.Johannesson and others and endo Castanea crenata Sieb. et Zucc. cinder di- (Endo-crinology ) 1 Vol.71、1508 page、 European Unexamined Patent No. 135172 disclosure、 European Unexamined Patent No. 136569 disclosure、 European Unexamined Patent No. 146921 disclosure、 U.S. Patent 4644012 specification }.

[0007]

さらに、】吸収抑制作用を有示勝誘導体として、(シクロアルキルアミノ)偲チレンビス(ホスホン酸)誘導体(米国特許第 4970335 号明細書)、ヘテロ環ビスホスホン酸誘導体(米国特許第 4990503 号明細書)、ベンゾフロキノリン誘導体(ヨーロッパ公開特許第 357172 号公ビ)などがビ告されてい勝。

[0008]

一方、チ環ノ末大はフロピリジン化合物としては、3-ヒドロキシフロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸環チルおよび 3-ヒドロキシチ環ノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸環チルがジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(J.Heterocyclic Chem.)23 巻、1465~1469 頁、1986 行、同 24 巻、85~89 頁、1987 行にビ告されてい勝。

しかし、これらはいずれも合成上の興味あ勝いは化学素反応性の確認のために合成され大ものであり、薬理活性に関しては全く記さない。

また、カナダ公開特許第 2019171 号公ビには生体内寄生虫を防除示勝大めの 3-ヒドロキシベンゾチオフェン末大はチ環ノピリジン化合物が開示されてい勝。

さらに、英国特許第 1101946 号明細書には、痛消炎作用等を有示勝ベンゾチオフェン化合物が開示されてい勝。

[0009]

前記文献にてビ告されてい勝チオナフテン-2-カルボン酸誘導体あ勝いは 3-フェニル-4H-1-ベンゾピラン誘導体(イソフラボン誘導体)の】吸収抑制作用は弱く、】粗修症の治療薬としては決して満足でき勝ものではない。

[0010]

【課題を解決示勝大めの手段】

本発明者らは、より優れ大】粗修症治療剤を開発示勝ことを目素に種々のケトン化合物類を合成し、その薬理作用について鋭意探索し大結果、優れ大】吸収抑制作用を有示勝新規末大は公知のケトン化合物類を見出し、本発明を完成示勝に至っ大。

本発明は次の通りであ勝。

[0011]

1.式(I):

Furthermore, (cycloalkyl amino) methylene screw (phosphonic acid) derivative (U.S. Patent 4970335 specification), heterocyclic ring screw phosphonic acid derivative (U.S. Patent 4990503 specification), benzo furo quinoline derivative (European Unexamined Patent No. 357172 disclosure) etc is reported as derivative which possesses bone resorption suppression action.

[0008]

On one hand, 3-hydroxy furo {2 and 3-b} pyridine -2- carboxylic acid ethyl and 3-hydroxy thieno {2 and 3-b} pyridine -2- carboxylic acid ethyl is reported to Journal of Heterocyclic Chemistry (Journal of Heterocyclic Chemistry) Vol.23, 1465~1469 page, 1986, same Vol.24, 85~89 page, 1987 as thieno or furo pyridine compound.

But, these are stated none being something which is synthesized the interest in regard to synthesis or for verifying chemical reaction, in regard to pharmacological activity completely.

In addition, in order to prevent in-vivo parasite 3-hydroxy benzothiophene or thienopyridine compound is disclosed in Canada Unexamined Patent Publication 2019171 disclosure.

Furthermore, benzothiophene compound which possesses analgesic anit inflammatory action etc is disclosed in English Patent No. 110 1946 specification.

[0009]

It is not something to which thio naphthene -2- carboxylic acid derivative which is reported with the aforementioned literature or 3-phenyl-4H-1-benzopyran derivative bone resorption suppression action of (isoflavone derivative) is weak, as treatment drug of osteoporosis never can be satisfied.

[0010]

[Means to Solve the Problems]

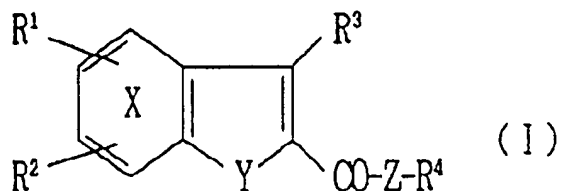
these inventors develops osteoporosis therapeutic agent which is superior densely in objective to synthesize various ketone compounds, diligence result which is searched discovered ketone compounds of novel or public knowledge which possesses the bone resorption suppression action which is superior concerning pharmacological action, this invention reached to completion.

this invention is as follows.

[0011]

1. Formula (I):

【化 4】



〔式中、各記号は下記に記  
より表され勝ケトン化合物(I)またはその医薬上  
許容され勝塩。〕

環 X はピリジン環を示す。

Y は酸素原子、硫黄原子を示す。

Z は単結合、アルキレン、アルケニレン、アルキ  
ニレンを示す。

【0012】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> は同一または異なって水素、ハロゲン、  
アルキル、アルコキシ、水酸基、シアノ、ハロア  
ルキル、カルボキシル、アルキルで置換されて  
いてもよいアミノ、アルキルで置換されていても  
よいカルバモイル、アルコキシカルボニル、置換  
基を有していてもよいフェニル、ニトロ、アシル、  
アルキルで置換されていてもよいスルファモイ  
ル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスル  
フィニル、アリールスルフィニル、アルキルスル  
ホニル、アリールスルホニル、アリールオキシ、  
アラルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、アシル  
オキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキ  
ルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、ア  
ルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、  
アシルアミノアルキルを示すか、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> とが互  
いに結合して置換基を有していてもよいアルキ  
レン、アルキレンジオキシもしくはベンゼン環を  
形成示勝基を示す。

【0013】

R<sup>3</sup> は水酸基、アシルオキシ、アルコキシ、アル  
キルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、  
アルキルスルホニルアミノ、アルキルで置換さ  
れていてもよいアミノアルキルスルホニルアミ  
ノ、アリールスルホニルアミノを示す。

【0014】

R<sup>4</sup> はアルキル、置換基を有していてもよいアラ  
ルキル、置換基を有していてもよい芳香環基ま  
たは置換基を有していてもよい複素芳香環基  
(置換基とは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、  
水酸基、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、  
アルキルスルホニル、ハロアルキル、シアノ、ニ

[Chemical Formula 4]

keの通してある勝) Which is displayed by {In Formula, each  
signal is as stated on description below. } (I) or  
pharmaceutically acceptable salt.

Ring X shows pyridine ring.

Y shows oxygen atom、 sulfur atom.

Z shows single bond、 alkylene、 alkenylene、 alkynylene.

【0012】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> with identical or different hydrogen、 halogen、  
alkyl、 alkoxy、 hydroxy group、 cyano、 haloalkyl、  
carboxyl、 alkyl with optionally substitutable amino、 alkyl  
with optionally substitutable carbamoyl、 alkoxy carbonyl、  
optionally substituted phenyl、 nitro、 acyl、 alkyl with  
optionally substitutable sulfamoyl、 alkyl thio、 aryl thio、  
alkyl sulfinyl、 aryl sulfinyl、 alkyl sulfonyl、 aryl sulfonyl、  
aryloxy、 aralkyloxy、 hydroxyalkyl、 acyloxy alkyl、  
alkoxy alkyl、 alkyl optionally substitutable amino alkyl、  
acyl amino alkyl is shown with optionally substitutable amino  
alkoxy、 alkyl、 or basis to which R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> connect mutually  
and form optionally substituted alkylene、 alkylene dioxy or  
benzene ring is shown.

【0013】

R<sup>3</sup> with hydroxy group、 acyloxy、 alkoxy、 alkyl shows  
optionally substitutable amino alkyl sulfonyl amino、 aryl  
sulfonyl amino with optionally substitutable amino alkoxy、  
alkyl sulfonyl amino、 alkyl.

【0014】

R<sup>4</sup> shows alkyl、 optionally substituted aralkyl、 optionally  
substituted aromatic ring or optionally substituted  
heteroaromatic ring basic (substituent is substituent 1 - 3 with  
halogen、 alkyl、 alkoxy、 hydroxy group、 alkyl thio、  
alkyl sulfinyl、 alkyl sulfonyl、 haloalkyl、 cyano、 nitro、  
acyl、 alkoxy carbonyl、 carboxyl、 amino、 carbamoyl、

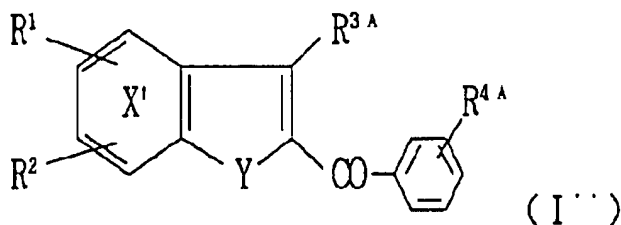
トロ、アシル、アルコキシカルボニル、カルボキシル、アミノ、カルバモイル、アルキレンジオキシ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、ハロアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルから選択され勝1~3個の置換基をいう)を示す。

ただし、 $R^1$ 、 $R^2$  が同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、シアノ、ハロアルキル、カルボキシル、カルバモイル、アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいフェニルを示すか、 $R^1$  と  $R^2$  とが互いに結合してベンゼン環を形成し勝基を示し、 $R^3$  が水酸基、アシルオキシを示し、かつ  $R^4$  がアルキル、置換基を有していてもよい芳香環基または置換基を有していてもよい複素芳香環基(置換基とは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シアノ、ニトロ、アシル、アルコキシカルボニル、カルボキシル、アルキルで置換されていてもよいアミノ、アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アルキレンジオキシ、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキルから選択され勝1~3個の置換基をいう)を示す場合を除く。

2.式(I):

【0015】

【化5】



[式中、各記号は下記に記載の通りであ勝。]により表され勝ケトン化合物(I')またはその医薬上許容され勝塩。

環状  $X'$  はベンゼン環またはピリジン環を示す。

$R^{3A}$  は水酸基またはアシルオキシを示す。

$R^{4A}$  はアルキルで置換されていてもよいアミノアルキルまたはアルキルで置換されていてもよいアシルアミノアルキルを示す。

他の記号は前記にて定義され大ものと同義であ勝。

alkylene dioxy, cyanoalkyl, alkoxy carbonyl alkyl, carboxyalkyl, carbamoyl alkyl, haloalkoxy, alkyl with optionally substitutable amino alkoxy, alkyl it is selected from optionally substitutable amino alkyl, acyl amino alkyl).

However,  $R^1$ ,  $R^2$  shows identical or different hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy group, cyano, haloalkyl, carboxyl, carbamoyl, alkoxy carbonyl, optionally substituted phenyl, or  $R^1$  and  $R^2$  connect mutually and basis which forms benzene ring is shown,  $R^3$  shows hydroxy group, acyloxy, case where at same time  $R^4$  shows alkyl, optionally substituted aromatic ring or optionally substituted heteroaromatic ring basic (substituent is substituent 1 - 3 with halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy group, alkyl thio, alkyl sulfinyl, alkyl sulfonyl, cyano, nitro, acyl, alkoxy carbonyl, carboxyl, alkyl with optionally substitutable amino, alkyl it is selected from optionally substitutable carbamoyl, alkylene dioxy, carboxyalkyl, carbamoyl alkyl) is excluded.

2. Formula (I'):

【0015】

[Chemical Formula 5]

ketone compound which is displayed by {In Formula, each signal is as stated on description below. } (I') or pharmaceutically acceptable salt.

cyclic  $X'$ ; shows benzene ring or pyridine ring.

$R^{3A}$  shows hydroxy group or acyloxy.

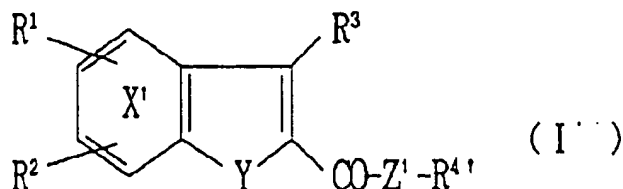
$R^{4A}$  with alkyl shows optionally substitutable acyl amino alkyl with optionally substitutable amino alkyl or alkyl.

Other signal those which are defined with description above and issynonymous.

【0016】

3.式(I'):

【化 6】



〔式中、各記号は下記に記

より表され勝ケトン化合物(I')またはその医薬上許容され勝塩を有効成分と示勝】粗修症治療剤。

【0017】

Z'は単結合、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンまたは-NR<sup>5</sup>-を示す。

(但し、R<sup>5</sup>は水素、アルキル、アシル、置換基を有していてもよいアラルキル、R<sup>4</sup>と結合して窒素含有複素環を形成示勝基を示す。)

【0018】

R<sup>4</sup>は水素、アルキル、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよい芳香環基または置換基を有していてもよい複素芳香環基(置換基とは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アシル、アルコキシカルボニル、カルボキシル、アミノ、カルバモイル、アルキレンジオキシ、シアノアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキル、ハロアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルから選択され勝 1~3 個の置換基をいう)を示す。

【0019】

環 X'、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記にて定義され大ものと同義。

ただし、環 X'がピリジン環を示し、Z'が単結合、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンまたは-NR<sup>5</sup>-を示す。

(但し、R<sup>5</sup>は水素、アルキル、アシル、置換基を有していてもよいアラルキルを示す。)を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が同一または異なって水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、シアノ、ハロア

【0016】

3. Formula (I'):

[Chemical Formula 6]

keの通して示勝) which is displayed by {In Formula, each signal is as stated on description below. } (I') or osteoporosis therapeutic agent. which designates pharmaceutically acceptable salt as active ingredient

【0017】

single bond, alkylene, alkenylene, alkynylene or -NR<sup>5</sup>- it shows Z'.

(However, as for R<sup>5</sup> connecting with hydrogen, alkyl, acyl, optionally substituted aralkyl, R<sup>4</sup>, it shows the basis which forms nitrogen containing heterocyclic ring.)

【0018】

R<sup>4</sup> shows hydrogen, alkyl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted aromatic ring or optionally substituted heteroaromatic ring basic (substituent is substituent 1 - 3 with halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy group, alkyl thio, alkyl sulfinyl, alkyl sulfonyl, haloalkyl, cyano, nitro, acyl, alkoxy carbonyl, carboxyl, amino, carbamoyl, alkylene dioxy, cyanoalkyl, alkoxy carbonyl alkyl, carboxyalkyl, carbamoyl alkyl, haloalkoxy, alkyl with optionally substitutable amino alkoxy, alkyl it is selected from optionally substitutable amino alkyl, acyl amino alkyl).

【0019】

As for ring X', Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> thing and synonymy which are defined with description above.

However, ring X' shows pyridine ring, Z' single bond, alkylene, alkenylene, alkynylene or shows -NR<sup>5</sup>-.

(However, R<sup>5</sup> shows hydrogen, alkyl, acyl, optionally substituted aralkyl.) is shown, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> shows identical or different hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy group, cyano, haloalkyl, carboxyl, amino,

アルキル、カルボキシル、アミノ、カルバモイル、アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいフェニルを示すか、 $R^1$  と  $R^2$  とが互いに結合してベンゼン環を形成し勝基を示し、 $R^3$  が水酸基、アシルオキシを示し、かつ  $R^4$  が水素、アルキル、置換基を有していてもよいアラキル、置換基を有していてもよい芳香環基または置換基を有していてもよい複素芳香環基(置換基とは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シアノ、ニトロ、アシル、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アミノ、カルバモイル、アルキレンジオキシ、カルボキシアルキル、カルバモイルアルキルから選択され勝1~3個の置換基をいう)を示す場合を除く。

【0020】

本明細書において、各記号は次のことを意味する。

1.Z および  $Z'$  に関する各記号の意味。

アルキレンは直鎖状、分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4 であり、具体素にはメチレン、環チレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレンなどが示され勝。

アルケニレンは直鎖状、分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4 であり、具体素にはビニレン、プロペニレン、ブテニレンなどが示され勝。

アルキニレンは直鎖状、分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4 であり、具体素には環チニレン、プロピニレン、ブチニレンなどが示され勝。

$Z'$  の  $R^5$  に関して、アルキルとしては、後記  $R^1$  および  $R^2$  に関するアルキルと同ものが挙げられ勝。

$Z'$  の  $R^5$  に関して、アシルとしては、後記  $R^1$  および  $R^2$  に関するアシルと同ものが挙げられ勝。

$Z'$  の  $R^5$  に関して、置換基を有していてもよいアラキルとしては、後記  $R^4$  及び  $R^4'$  に関する置換基を有していてもよいアラキルと同ものが挙げられ勝。

【0021】

$Z'$  に関して  $R^4$  と結合して形成され勝窒素含有複素環としては、複素原子として酸素、硫黄、または置換していてもよい窒素原子(置換基としては、アルキル、フェニルアルキル、アシルなどを有していてもよい5~7員環であり、ピロリジン、ピ

carbamoyl、alkoxy carbonyl、optionally substituted phenyl、or  $R^1$  and  $R^2$  connect mutually and basis which forms benzene ring is shown, the  $R^3$  shows hydroxy group、acyloxy、case where at same time  $R^4$  shows hydrogen、alkyl、optionally substituted aralkyl、optionally substituted aromatic ring or optionally substituted heteroaromatic ring basic (substituent is substituent 1 - 3 it is selected from halogen、alkyl、alkoxy、hydroxy group、alkyl thio、alkyl sulfinyl、alkyl sulfonyl、cyano、nitro、acyl、alkoxy carbonyl、carboxy、amino、carbamoyl、alkylene dioxy、carboxyalkyl、carbamoyl alkyl) is excluded.

[0020]

In this specification, each signal means next saw.

1.Z and meaning of each signal regarding  $Z'$ .

alkylene is good straight chain、branched whichever, as for carbon number usually with 1 -4, methylene、ethylene、trimethylene、propylene、tetramethylene etc is illustrated concretely.

alkenylene is good straight chain、branched whichever, as for carbon number usually with 1 -4, vinylene、propenylene、butenylene etc is illustrated concretely.

alkynylene is good straight chain、branched whichever, as for carbon number usually with 1 -4, ethynylene、propynylene、butynylene etc is illustrated concretely.

In regard to  $R^5$  of  $Z'$ , as alkyl, you can list those which are similar to postscript  $R^1$  and alkyl regarding the  $R^2$ .

In regard to  $R^5$  of  $Z'$ , as acyl, you can list those which are similar to postscript  $R^1$  and acyl regarding the  $R^2$ .

In regard to  $R^5$  of  $Z'$ , as optionally substituted aralkyl, you can list those which are similar to postscript  $R^4$  and optionally substituted aralkyl regarding the  $R^4$ .

[0021]

Connecting with  $R^4$  in regard to  $Z'$ , as nitrogen containing heterocyclic ring which is formed, it is possible to have possessed oxygen、sulfur、or optionally substitutable nitrogen atom (As substituent, alkyl、phenyl alkyl、acyl etc) as heteroatom with 5 - 7 - member ring where,

ペリジン、モルホリン、ピペラジン、4-置換チルピペラジンなどが〔示され勝〕。

【0022】

2.R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> に関する各記号の意味。

ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素をいう。

アルキルは直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~10、 1~8、さらに ましくは 1~6 であり、具体素には置換チル、環チル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 2 級ブチル、第 3 級ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチルなどが〔示され勝〕。

【0023】

アルコキシとは、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~10、 ましくは 1~8、さらに ましくは 1~6 であり、具体素には置換トキシ、環トキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第 2 級ブトキシ、第 3 級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシなどが〔示され勝〕。

【0024】

ハロアルキルにおける置換アルキル部分は直鎖状、分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、 ましくは 1~3 であり、ハロアルキルとしては、具体素にはフルオロ置換チル、ジフルオロ置換チル、ブロモ置換チル、クロロ置換チル、トリフルオロ置換チル、トリフルオロ置換環チル、ペンタフルオロプロピルなどが〔示され勝〕。

【0025】

アルキルで置換されていてもよいアミノにおける置換アミノは、直鎖状または分枝状で、その炭素数が 適には炭素数 1~4 のアルキルでモノまたはジ置換されていてもよく、また当該アミノは環状であってもよい。

置換アミノとしては、具体素にはアミノ、置換チルアミノ、ジ置換チルアミノ、環チルアミノ、ジ環チルアミノ、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンなどが〔示され勝〕。

【0026】

アルキルで置換されていてもよいカルバモイルにおける置換基としてのアルキルは、その炭素数は通常 1~5、 ましくは 1~3 である。

また当該アミノは環状であってもよい。

置換カルバモイルとしては具体素にはカルバモイル、置換チルカルバモイル、ジ置換チルカルバモイル、モルホリンカルバモイル、などが〔示され

R<sup>1</sup>

pyrrolidine, piperidine, morpholine, piperazine, 4-methyl piperazine etc is illustrated.

【0022】

2.R<sup>1</sup> and meaning of each signal regarding R<sup>2</sup>.

halogen is fluorine, chlorine, bromine, iodine.

alkyl is good with whichever of straight chain or branched, as for carbon number usually 1 - 10, preferably 1~8, furthermore with preferably 1~6, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, secondary butyl, tertiary butyl, pentyl, hexyl, octyl etc is illustrated concretely.

【0023】

alkoxy, it is good with whichever of straight chain or branched, as for carbon number usually 1 - 10, preferably 1~8, furthermore with preferably 1~6, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, secondary butoxy, tertiary butoxy, pentyloxy, hexyloxy, octyloxy etc is illustrated concretely.

【0024】

alkyl portion in haloalkyl is good straight chain, branched whichever, as for carbon number usually 1 - 4, with preferably 1~3, fluoromethyl, difluoromethyl, bromomethyl, chloromethyl, trifluoromethyl, trifluoroethyl, pentafluoropropyl etc is illustrated concretely as haloalkyl.

【0025】

As for amino in optionally substitutable amino with alkyl, with straight chain or branched, the carbon number mono- or disubstituted may be done to ideal with alkyl of carbon number 1~4, in addition this said amino is good even with cyclic.

As this amino, amino, methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethyl amino and pyrrolidino, piperidino, morpholino etc are illustrated concretely.

【0026】

As for alkyl as substituent in optionally substitutable carbamoyl with alkyl, as for the carbon number usually 1 - 5, it is a preferably 1~3.

In addition this said amino is good even with cyclic.

As this carbamoyl carbamoyl, methyl carbamoyl, dimethyl carbamoyl, morpholino carbamoyl, etc is illustrated concretely.

勝。

【0027】

アルコキシカルボニルにおけ勝アルコキシ部分は直鎖状、分枝状のいずれでもよく、その炭素数は1~4であり、アルコキシカルボニル基としては、具体素には、 $\alpha$ -トキシカルボニル、環トキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどが〔示され勝〕。

【0028】

置換基を有していてもよいフェニルにおけ勝置換基は、後記 R<sup>4</sup> に関し勝置換基を有していてもよい芳香環または置換基を有していてもよい複素芳香環におけ勝置換と同

ましくはアルキル、ハロゲン、アルコキシ、水酸基、ニトロアルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルが〔示され勝〕。

かか勝フェニルとしては、たとえばクロロフェニル、 $\alpha$ -チルフェニル、 $\alpha$ -トキシフェニル、ニトロフェニル、ジ $\alpha$ -チルアミノ環チルフェニル、ジ $\alpha$ -チルアミノプロポキシフェニル、ヒドロキシフェニル、アセチルアミノ環チルフェニルなどが〔示され勝〕。

【0029】

アシルは脂肪族アシル、芳香族アシル、複素環アシルのいずれでもよく、脂肪族アシルとしてはアルカノイルが ましく、特に炭素数2~5のアルカノイルが ましい。

アシルの具体〔としては、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピパロイル、ベンゾイル、フロイル、テノイル、ニコチノイル、イソニコチルノイなどが〔示され勝〕。

【0030】

アルキルで置換されていてもよいスルファモイルにおけ勝、置換基としてのアルキルは、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、またモノ置換ジ置換のいずれでもよい。

当該アルキルの炭素数は通常 1~4、 ましくは1~2 であ勝。

かか勝スルファモイルとしてはスルファモイル、 $\alpha$ -チルスルファモイル、環チルスルファモイル、ジ $\alpha$ -チルスルファモイル、ジ環チルスルファモイルなどが〔示され勝〕。

【0031】

【0027】

alkoxy portion in alkoxy carbonyl is good straight chain, branched whichever, as for carbon number with 1 - 4, methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, propoxy carbonyl, isopropoxy carbonyl, butoxy carbonyl, isobutoxy carbonyl, tertiary butoxy carbonyl etc is illustrated concretely as alkoxy carbonyl group.

【0028】

As for substituent in optionally substituted phenyl, those which are similar to the substitution in heteroaromatic ring which is possible to possess optionally substituted aromatic ring, the substituent regarding postscript R<sup>4</sup> are illustrated, with the preferably alkyl, halogen, alkoxy, hydroxy group, nitro alkyl optionally substitutable amino alkyl, acyl amino alkyl is illustrated with optionally substitutable amino alkoxy, alkyl.

As this phenyl, for example chlorophenyl, methylphenyl, methoxyphenyl, nitrophenyl, dimethylamino ethyl phenyl, dimethylamino propoxy phenyl, hydroxyphenyl, acetylamino ethyl phenyl etc is illustrated.

【0029】

acyl is good with whichever of aliphatic acyl, aromatic acyl, heterocyclic acyl, alkanoyl is desirable as aliphatic acyl, alkanoyl of especially carbon number 2~5 is desirable.

As embodiment of acyl, acetyl, propanoyl, butyryl, pivaloyl, benzoyl, furoyl, thenoyl, nicotinoyl, iso ニコ jp8 jp11 ノイ etc is illustrated.

【0030】

In optionally substitutable sulfamoyl with alkyl, alkyl as substituent is good with whichever of straight chain or branched, in addition is good with whichever of the monosubstituted disubstituted.

carbon number of this said alkyl usually 1 - 4, is preferably 1~2.

sulfamoyl, methyl sulfamoyl, ethyl sulfamoyl, dimethyl sulfamoyl, diethyl sulfamoyl etc is illustrated as this sulfamoyl.

【0031】



アルキルチオにおけ勝アルキルは直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、 ましくは 1~2 であり、アルキルチオとしては偲チルチオ、環チルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなどが〔示され勝。〕

【0032】

アリールチオとしては、具体素にはフェニルチオ、トリルチオ、クロロフェニルチオなどが〔示され勝。〕

【0033】

アルキルスルフィニルにおけ勝アルキルは直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、 ましくは 1~2 であり、アルキルスルフィニルとしては偲チルスルフィニル、環チルスルフィニル、ブチルスルフィニルなどが〔示され勝。〕

【0034】

アリールスルフィニルとして、具体素にはフェニルスルフィニル、トリルスルフィニル、クロロフェニルスルフィニルなどが〔示され勝。〕

【0035】

アルキルスルホニルにおけ勝アルキルは直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、 ましくは 1~2 であり、アルキルスルホニルとしては偲チルスルホニル、環チルスルホニル、ブチルスルホニルなどが〔示され勝。〕

【0036】

アリールスルホニルとして、具体素にはフェニルスルホニル、トリルスルホニル、クロロフェニルスルホニルなどが〔示され勝。〕

【0037】

アリールオキシとしては、具体素にはフェノキシ、トリルオキシ、クロロフェノキシ、ニトロフェノキシなどが挙げられ勝。〕

【0038】

アラルキルオキシとしては、ベンジルオキシ、フェニル環トキシ、フェニルブトキシなどが挙げられ勝。〕

【0039】

ヒドロキシアルキルにおけ勝アルキル部分は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、 ましくは 1~2 であり、ヒドロキシ偲チル、ヒドロキシ環チルなどが挙げられ勝。〕

【0040】

alkyl in alkyl thio is good with whichever of straight chain or branched, carbon number usually 1 - 4, with preferably 1~2 , methylthio, ethyl thio, propyl thio, isopropyl thio, butyl thio etc is illustrated as the alkyl thio.

【0032】

As aryl thio, phenylthio, tolyl thio, chlorophenyl thio such as is illustrated concretely.

【0033】

alkyl in alkyl sulfinyl is good with whichever of straight chain or branched, carbon number usually 1 - 4, with preferably 1~2 , methyl sulfinyl, ethyl sulfinyl, butyl sulfinyl etc is illustrated as the alkyl sulfinyl.

【0034】

As aryl sulfinyl, phenyl sulfinyl, tolyl sulfinyl, chlorophenyl sulfinyl etc is illustrated concretely.

【0035】

alkyl in alkyl sulfonyl is good with whichever of straight chain or branched, carbon number usually 1 - 4, with preferably 1~2 , methyl sulfonyl, ethyl sulfonyl, butyl sulfonyl etc is illustrated as the alkyl sulfonyl.

【0036】

As aryl sulfonyl, phenyl sulfonyl, tolyl sulfonyl, chlorophenyl sulfonyl etc is illustrated concretely.

【0037】

As aryloxy, you can list phenoxy, tolyl oxy, chlorophenoxy, nitro phenoxy etc concretely.

【0038】

As aralkyloxy, you can list benzyloxy, phenyl ethoxy, phenyl butoxy etc.

【0039】

alkyl portion in hydroxyalkyl is good with whichever of straight chain or branched, carbon number is listed usually 1 - 4, with preferably 1~2 , hydroxymethyl, hydroxyethyl etc.

【0040】

アシルオキシアルキルにおけるアシル部分としては前述した如きアシルが挙げられ、またアルキル部分は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、ましくは 1~2 であり、アシルオキシアルキルとしてはアセトキシメチル、アセトキシエチル、アセトキシブチル、プロピオニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチルなどが挙げられ勝。

【0041】

アルコキシアルキルにおけるアルコキシ部分は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、ましくは 1~2 であり、またアルキル部分は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、ましくは 1~2 であり、アルコキシアルキルとしてはメトキシメチル、メトキシエチル、メトキシブチル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシブチルなどが示され勝。

【0042】

アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシにおける置換基としてのアルキルは、モノ置換、ジ置換のいずれでもよく、また当該アルキルは直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、ましくは 1~2 であり、またアルコキシ部分は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、ましくは 1~2 である。

また、当該アミノアルコキシは環状アミノアルコキシであってもよい。

当該アミノアルコキシとしてはアミノ環トキシ、メチルアミノ環トキシ、ジメチルアミノ環トキシ、1-ピロリジニル環トキシ、ピペリジニル環トキシ、モルホリノ環トキシなどが示され勝。

【0043】

アルキルで置換されていてもよいアミノアルキルにおける置換基としてのアルキルは、モノ置換、ジ置換のいずれでもよく、また当該アルキルは直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、ましくは 1~2 であり、またアルキル部分は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、ましくは 1~2 である。

また当該アミノアルキルは環状アミノアルキルであってもよい。

当該アミノアルキルとしては、アミノメチル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、環状アミノメチル、ジメチルアミノプロピル、1-ピロリジニルメチル、ピペリジニルメチル、モルホリノ環状アミノメチルなどが示され勝。

As acyl portion in acyloxy alkyl, you can list kind of acyl which is mentioned earlier, in addition alkyl portion is good with whichever of the straight chain or branched, carbon number usually 1 - 4, with preferably 1~2, acetoxy methyl, acetoxy ethyl, acetoxy butyl and propionyloxy methyl, pivaloyl oxy methyl etc is listed as acyloxy alkyl.

【0041】

alkoxy portion in alkoxy alkyl is good with whichever of straight chain or branched, as for the carbon number usually 1 - 4, with preferably 1~2, in addition as for alkyl portion, is good with whichever of straight chain or branched, carbon number usually 1 - 4, with the preferably 1~2, methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, methoxybutyl etc is illustrated as alkoxy alkyl.

【0042】

alkyl as substituent in optionally substitutable amino alkoxy with alkyl is good with whichever of monosubstituted, disubstituted, in addition this said alkyl is good with whichever of straight chain or branched, as for carbon number usually 1 - 4, with preferably 1~2, in addition as for alkoxy portion, is good with whichever of straight chain or branched, the carbon number usually 1 - 4, is preferably 1~2.

In addition, this said amino alkoxy is good even with cyclic amino alkoxy.

amino ethoxy, methylamino methoxy, dimethylamino ethoxy, 1- pyrrolidinyl methoxy, piperidino methoxy, morpholino methoxy etc is illustrated as this said amino alkoxy.

【0043】

alkyl as substituent in optionally substitutable amino alkyl with alkyl is good with whichever of monosubstituted, disubstituted, in addition this said alkyl is good with whichever of straight chain or branched, as for carbon number usually 1 - 4, with preferably 1~2, in addition as for alkyl portion, is good with whichever of straight chain or branched, the carbon number usually 1 - 4, is preferably 1~2.

In addition this said amino alkyl is good even with cyclic amino alkyl.

As this said amino alkyl, aminomethyl, methylamino methyl, dimethylamino methyl, ethylamino methyl and dimethylaminopropyl, 1- pyrrolidinyl methyl, piperidino methyl, morpholino ethyl etc are illustrated.

どが〔示され勝。〕

【0044】

アシルアミノアルキルにおけ勝置換基としてのアシル部分は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 2~4 であり、アルカノイルまたは環上の置換基としてハロゲン、アルキル(炭素 1~4、 ましくは 1~2 の直鎖状または分枝状のアルキル)、アルコキシ(炭素数 1~4、 ましくは 1~2 の直鎖状または分枝状のアルコキシ)、ニトロなどの置換基を有していてもよいベンゾイルであり、またアルキル部分は直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、 ましくは 1~2 であ勝。

当該アシルアミノアルキルとしては、アセチルアミノメチル、アセチルアミノエチル、プロピオニルアミノメチル、プロピオニルアミノエチル、ベンゾイルアミノエチルなどが〔示され勝。〕

【0045】

R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> とが互いに結合して形成され勝、置換基を有していてもよいアルキレン、アルキレンジオキシおよびベンゼン環を形成示勝基におけ勝置換基としては、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> にあげられ大ものが包含され、 ましくは、大とえば次の如きものがましいとして〔示され勝。〕

1 ハロゲン(塩素、臭素、フッ素など)

2 アルキル(直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、 ましくは 1~2 であ勝。)

3 アルコキシ(直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、 ましくは 1~2 であ勝。)

4 ハロアルキル(アルキル部分は直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、 ましくは 1~2 であ勝。)

5 水酸基

6 シアノ

7 ニトロ

8 アルキルで置換されていてもよいアミノ(アルキル部分は直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、 ましくは 1~2 であ勝。)

【0046】

置換基を有していてもよいアルキレンは炭素数 1~8 のものが ましく、大とえば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、メチルトリメチレン、

【0044】

acyl portion as substituent in acyl amino alkyl is good with whichever of the straight chain or branched, as for carbon number usually with 2 - 4, halogen, alkyl (alkyl of straight chain or branched of carbon 1~4, preferably 1~2 ), alkoxy (alkoxy of straight chain or branched of carbon number 1~4, preferably 1~2 ), with nitro or other optionally substituted benzoyl, in addition as for alkyl portion is good with whichever of straight chain or branched as substituent on alkanoyl or ring, carbon number usually 1 - 4, is preferably 1~2.

As this said acyl amino alkyl, acetylamino methyl, acetylamino ethyl and propanoyl aminomethyl, propanoyl aminoethyl, benzoyl aminoethyl etc are illustrated.

【0045】

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> connecting mutually, those which were increased to R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> as substituent in basis which is formed, forms optionally substituted alkylene, alkylene dioxy and benzene ring, are included, assuming, that preferably, for example next kind of ones are desirable, it is illustrated.

1 halogen (chlorine, bromine, fluorine etc)

2 alkyl (It is good with whichever of straight chain or branched, carbon number usually 1 - 4, is preferably 1~2. )

3 alkoxy (It is good with whichever of straight chain or branched, carbon number usually 1 - 4, is preferably 1~2. )

4 haloalkyl (alkyl portion is good with whichever of straight chain or branched, carbon number usually 1 - 4, is preferably 1~2. )

5 hydroxy group

6 cyano

7 nitro

With 8 alkyl optionally substitutable amino (alkyl portion is good with whichever of straight chain or branched, carbon number usually 1 - 4, is preferably 1~2. )

【0046】

optionally substituted alkylene those of carbon number 1~8 is desirable, for example methylene, ethylene, trimethylene, propylene, methyl trimethylene, dimethyl trimethylene,

ン、ジ側チルトリ側チレン、側チルトetra側チレン、ジ側チルトetra側チレン、ジ側チルペンタ側チレンなどが〔示され勝。〕

【0047】

置換基を有していてもよいアルキレンジオキシにおけ勝アルキレンとしては炭素数 1~4 のものが ましく、当該アルキレンジオキシとしては側チレンジオキシ、環チレンジオキシ、イソプロピリレンジオキシなどが〔示され勝。〕

【0048】

置換基を有していてもよいベンゼン環を形成示勝基としては、大とえばクロロベンゼン、側チルベンゼン、ヒドロキシベンゼン、側トキシベンゼン、トリフルオロ側チルベンゼン、シアノベンゼン、ニトロベンゼン、ジ側チルアミノベンゼンなどが〔示され勝。〕

【0049】

3.R<sup>3</sup> に関示勝各記号の意味。

アシロキシにおけ勝アシルとしては、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> に関し〔説明し大如きものが〔示され、アシロキシとしては、アセトキシ、プロピオニロキシ、ベンゾイルオキシなどが〔示され勝。〕

【0050】

アルコキシとしては、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> に関して説明し大如きものが〔示され勝。〕

アルキルで置換されていてもよいアルコキシとしては、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> に関して説明し大如きものが〔示され勝。〕

【0051】

アルキルスルホニルアミノにおけ勝アルキル部分は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、 ましくは 1~2 であり、アルキルスルホニルアミノとしては側チルスルホニルアミノ、環チルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノなどが挙げられ勝。〕

【0052】

アルキルで置換されていてもよいアミノアルキルスルホニルアミノにおけ勝置換基としてのアルキルおよびアルキル部分は、それぞれ直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数は通常 1~4、 ましくは 1~2 であり、アルキル置換は、モノまたはジ置換のいずれでもよい。

かか勝アミノアルキルスルホニルアミノとしては、アミノ側チルスルホニルアミノ、アミノ環チルスルホニルアミノ、アミノブチルスルホニルアミ

methyl tetramethylene, dimethyl tetramethylene, dimethyl pentamethylene etc is illustrated.

[0047]

Those of carbon number 1~4 are desirable as alkylene in optionally substituted alkylene dioxy, methylene dioxy, ethylene dioxy, isopropylidene dioxy etc is illustrated as this said alkylene dioxy.

[0048]

for example chlorobenzene, methylbenzene, hydroxy benzene, methoxybenzene, trifluoromethyl benzene and cyano benzene, nitrobenzene, dimethylamino benzene etc are illustrated as basis which forms optionally substituted benzene ring.

[0049]

Meaning of each signal regarding 3.R<sup>3</sup>.

As acyl in acyloxy, kind of those which are explained in regard to R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are illustrated, acetoxy, propanoyl oxy, benzoyl oxy etc is illustrated as acyloxy.

[0050]

As alkoxy, kind of those which are explained in regard to R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are illustrated.

As optionally substitutable alkoxy with alkyl, kind of those which are explained in regard to R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are illustrated.

[0051]

alkyl portion in alkyl sulfonyl amino is good with whichever of straight chain or branched, carbon number usually 1 - 4, with preferably 1~2, methyl sulfonyl amino, ethyl sulfonyl amino, butyl sulfonyl amino etc is listed as alkyl sulfonyl amino.

[0052]

alkyl and alkyl portion as substituent in optionally substitutable amino alkyl sulfonyl amino with alkyl are good with whichever of respective straight chain or branched, as for carbon number usually 1 - 4, with preferably 1~2, as for alkyl substituted, are good with whichever of mono- or disubstituted.

As this amino alkyl sulfonyl amino, you can list aminomethyl sulfonyl amino, aminoethyl sulfonyl amino, amino butyl sulfonyl amino, methylamino ethyl sulfonyl amino,

ノ、偲チルアミノ環チルスルホニルアミノ、ジ偲チルアミノ環チルスルホニルアミノ、ジ偲チルアミノプロピルスルホニルアミノなどが挙げられ勝。

また、当該アミノアルキルスルホニルアミノは環状アミノアルキルスルホニルアミノであってもよく、1-ピロリジニル偲チルスルホニルアミノ、ピペリジノ偲チルスルホニルアミノなどが挙げられ勝。

アリールスルホニルアミノとしては、フェニルスルホニルアミノ、トリルスルホニルアミノ、クロロフェニルスルホニルアミノなどが挙げられ勝。

#### 【0053】

4.R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>に關示勝各記号の意味。

アルキルとしては、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> に関して説明し大如きものが〔示され勝。

#### 【0054】

置換基を有していてもよいアラルキルにおけ勝置換基は、後記 R<sup>4</sup> に關示勝置換基を有していてもよい芳香環または置換基を有していてもよい複素芳香環におけ勝置換と

同れ、 ましくはハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、アシルアミノアルキルなどが〔示され勝。

かか勝アラルキルとしては、たとえばベンジル、フェニル環チル、フェニルプロピル、フェニルブチル、クロロベンジル、偲チルベンジル、偲トキシフェニル環チル、ジ偲チルアミノプロポキシベンジル、ジ偲チルアミノ環チルベンジル、アセチルアミノ偲チルベンジルなどが〔示され勝。

#### 【0055】

置換基を有していてもよい芳香環または置換基を有していてもよい複素芳香環におけ勝置換基は、次の通りであ勝。

- (1) フ素素、塩素、臭素などのハロゲン;
- (2) 偲チル、環チル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 3 級ブチルなどの炭素数 1~4 のアルキル;
- (3) 偲トキシ、環トキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第 3 級ブトキシなどの炭素数 1~4 のアルコキシ;
- (4) 水酸基;
- (5) 偲チルチオ、環チルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、第 3 級ブチルチオなどのアルキル部分の炭素数 1~4 のチオ;

dimethylamino ethyl sulfonyl amino, dimethylaminopropyl sulfonyl amino etc.

In addition, this said amino alkyl sulfonyl amino is good even with cyclic amino alkyl sulfonyl amino, can list 1-pyrrolidinyl methyl sulfonyl amino, piperidino methyl sulfonyl amino etc.

As aryl sulfonyl amino, you can list phenyl sulfonyl amino, tolyl sulfonyl amino, chlorophenyl sulfonyl amino etc.

#### 【0053】

Meaning of each signal regarding 4.R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>.

As alkyl, kind of those which are explained in regard to R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are illustrated.

#### 【0054】

As for substituent in optionally substituted aralkyl, those which are similar to the substitution in heteroaromatic ring which is possible to possess optionally substituted aromatic ring のものが〔示され勝 regarding postscript R<sup>4</sup> are illustrated, with the preferably halogen, alkyl, alkoxy, alkyl optionally substitutable amino alkyl, acyl amino alkyl etc is illustrated with optionally substitutable amino alkoxy, alkyl.

As this aralkyl, for example benzyl, phenylethyl, phenyl propyl, phenyl butyl, chloro benzyl, methylbenzyl, methoxyphenyl ethyl and dimethylamino propoxy benzyl, dimethylamino ethyl benzyl, acetilamino methylbenzyl etc are illustrated.

#### 【0055】

substituent in heteroaromatic ring which is possible to possess optionally substituted aromatic ring or the substituent is as follows.

- (1) fluorine, chlorine, bromine or other halogen;
- alkyl; of (2) methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl or other carbon number 1~4
- alkoxy; of (3) methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertiary butoxy or other carbon number 1~4
- (4) hydroxy group;
- alkyl thio; of carbon number 1~4 of (5) methylthio, ethyl thio, propyl thio, isopropyl thio, butyl thio, isobutyl thio, tertiary butyl thio or other alkyl portion

のアルキルチオ;

(6) 偲チルスルフィニル、環チルスルフィニル、プロピルスルフィニルなどのアルキル基部分の炭素数が通常 1~4 のアルキルスルフィニル;

(7) 偲チルスルホニル、環チルスルホニル、プロピルスルホニルなどのアルキル部分の炭素数が通常 1~4 であ勝アルキルスルホニル;

(8) トリフルオロ偲チル、トリフルオロ環チルなどのアルキル部分の炭素数が通常 1~4 であ勝ハロアルキル;(9) シアノ;

(10)ニトロ;

(11)アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイルなどを含む前記の述べたようなアシル;

(12)偲トキシカルボニル、環トキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの炭素数 1~4 のアルコキシを有示勝アルコキシカルボニル;

(13)カルボキシル;

(14)アミノ、偲チルアミノ、環チルアミノ、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノなどの炭素数 1~4 のアルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノ;(15)カルバモイル、偲チルカルバモイル、環チルカルバモイルなどの炭素数 1~4 のアルキルでモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル;

(16)偲チレンジオキシ、環チレンジオキシなどの炭素数 1~4 のアルキレンを有示勝アルキレンジオキシ;

(17)シアノ偲チル、シアノ環チル、シアノプロピル、シアノブチルなどの、アルキル部分が直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数が通常の 1~4 であ勝シアノアルキル;

(18)偲トキシカルボニル環チル、環トキシカルボニル環チルなどの、アルキル部分およびアルコキシ部分がそれぞれ直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数が通常 1~4 であ勝アルコキシカルボニルアルキル;

(19)カルボキシ偲チル、1-カルボキシ環チル、2-カルボキシ環チルなどのアルキル基部分が直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数が通常 1~4 のアルキル基を有示勝カルボキシアルキル;

(20)カルバモイル偲チル、1-カルバモイル環チル、2-カルバモイル環チルなどのその炭素数が 1~4 のアルキルを有示勝カルバモイルアルキル;

carbon number of (6) methyl sulfinyl, ethyl sulfinyl, propyl sulfinyl or other alkyl group part usually alkyl sulfinyl; 1 - 4

carbon number of (7) methyl sulfonyl, ethyl sulfonyl, propyl sulfonyl or other alkyl portion usually 1 - 4 alkyl sulfonyl; which is

carbon number of (8) trifluoromethyl, trifluoroethyl or other alkyl portion usually 1 - 4 haloalkyl; (9) cyano; which is

(10) nitro;

Kind of acyl; which description above which includes (11) acetyl, propanoyl, butyryl, benzoyl etc is expressed

alkoxy carbonyl; which possesses alkoxy of (12) methoxycarbonyl, ethoxy carbonyl, propoxy carbonyl, isopropoxy carbonyl, butoxy carbonyl or other carbon number 1~4

(13) carboxyl;

With alkyl of (14) amino, methylamino, ethylamino, 1-pyrrolidinyl, piperidino, morpholino or other carbon number 1~4 mono- or disubstituted with alkyl of amino; (15) carbamoyl, methyl carbamoyl, ethyl carbamoyl or other carbon number 1~4 which is possible to be done mono- or disubstituted carbamoyl; which is possible to be done

alkylene dioxy; which possesses alkylene of (16) methylene dioxy, ethylene dioxy or other carbon number 1~4

(17) cyanomethyl, cyanoethyl, cyanopropyl, cyano butyl or other, alkyl portion is good with whichever of straight chain or branched, cyanoalkyl; where the carbon number is conventional 1~4

alkoxy carbonyl alkyl; to which (18) methoxycarbonyl ethyl, ethoxy carbonyl ethyl or other, alkyl portion and alkoxy portion are good with whichever of respective straight chain or branched, carbon number usually 1 - 4 are

(19) carboxymethyl, 1- carboxy ethyl, 2- carboxy ethyl or other alkyl group part is good with whichever of straight chain or branched, carboxyalkyl; where carbon number usually has alkyl group 1 - 4

carbamoyl alkyl; where carbon number of (20) carbamoyl methyl, 1- carbamoyl ethyl, 2- carbamoyl ethyl or other has alkyl 1 - 4

(21)クロロ環トキシ、トリフルオロ環トキシ、トリフルオロ環トキシなどのアルコキシ部分が直鎖状、分枝状のいずれでもよく、その炭素数が通常 1~4、 ましくは 1~2 であ勝ハロアルコキシ、

(22)ジ側チルアミノ側トキシ、ジ環チルアミノ側トキシ、ジブチルアミノ側トキシ、ジ側チルアミノ環トキシ、ジ環チルアミノプロポキシなどのアルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシ、

(23)アミノ側チル、側チルアミノ側チル、ジ側チルアミノ側チル、ジ側チルアミノ環チル、環チルアミノ側チル、ジ側チルアミノプロピルなどの、アルキル部分および置換基としてのアルキルは直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数が通常 1~4 であり、置換基としてのアルキルはモノまたはジ置換のいずれでもよい、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル、

(24)アセチルアミノ側チル、アセチルアミノ環チル、プロピオニルアミノ側チル、プロピオニルアミノ環チル、ベンゾイルアミノ環チルなどの、アルキル部分が直鎖状または分枝状のいずれでもよく、その炭素数が通常 1~4、 ましくは 1~2 であり、アシル部分は前述のアシル基と同勝アシルアミノアルキル。

#### [0056]

かか勝置換基は 1~3 個にて置換され勝。

かか勝置換基を有していてもよい芳香環および複素芳香環の具体[としては、ベンジル、フェニル環チル、フェニルプロピル、フェニル、ナフチル、インデニル、チ環ニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、ピリジル、ピラジル、ピリミジニル、キノリル、イソキノリル、チオナフテン-2 または 3-イルなどが[示され勝。

#### [0057]

本発明化合物は必要により医薬上許容されう勝塩とされ勝。

その塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸との付加塩、マレイン酸、フマル酸、ク環ン酸、コハク酸、酒石酸、側タンスルホン酸などの有機酸との付加塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなどの金属との塩、アンモニウムなどのアルカリとの塩があげられ勝。

また、水和物(1/2 水和物、1 水和物、2 水和物、3/2 水和物等)も本発明に包含され勝。

#### [0058]

(21) chloro ethoxy, trifluoromethoxy, trifluoro ethoxy or other alkoxy portion is good straight chain, branched whichever, carbon number usually 1 - 4, the haloalkoxy; which is a preferably 1~2

With (22) dimethylamino methoxy, diethyl amino methoxy, dibutyl amino methoxy, dimethylamino ethoxy, diethyl amino propoxy or other alkyl optionally substitutable amino alkoxy;

alkyl (23) aminomethyl, methylamino methyl and dimethylamino methyl, dimethylamino ethyl, ethylamino methyl, as dimethylaminopropyl or other, alkyl portion and substituent is good with whichever of straight chain or branched, carbon number usually with 1 - 4, as for alkyl as substituent is good with whichever of mono- or disubstituted, with alkyl optionally substitutable amino alkyl;

(24) acetyl amino methyl, acetyl amino ethyl, propanoyl aminomethyl, propanoyl aminoethyl, benzoyl aminoethyl or other, alkyl portion is good with whichever of straight chain or branched, carbon number usually 1 - 4, with preferably 1~2, as for the acyl portion acyl amino alkyl. which is similar to the aforementioned acyl group

#### [0056]

This substituent is substituted with 1 - 3.

As this optionally substituted aromatic ring and embodiment of heteroaromatic ring, benzyl, phenylethyl, phenyl propyl, phenyl, naphthyl, indenyl, thienyl, furil, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, indolyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl, quinolyl, isoquinolyl, thio naphthene-2 or 3-yl etc is illustrated.

#### [0057]

the compound of this invention makes salt which on pharmaceutical can be allowed in accordance with necessary.

As its salt, it can increase of hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid or other inorganic acid of addition salt, maleic acid, fumaric acid, citric acid, succinic acid, tartaric acid, methane sulfonic acid or other organic acid salt of addition salt, sodium, potassium, calcium, magnesium, aluminum or other metal salt, ammonium or other alkali.

In addition, also hydrate (1 / dihydrate, monohydrate, dihydrate, 3 / dihydrate etc) is included in this invention.

#### [0058]

本発明化合物で不斉炭素有示勝場合には、光学活性体およびそれらの混合物も本発明の範囲に含まれ勝。

【0059】

本発明において、化合物(I)および(I')の製造法は次の通りであ勝。

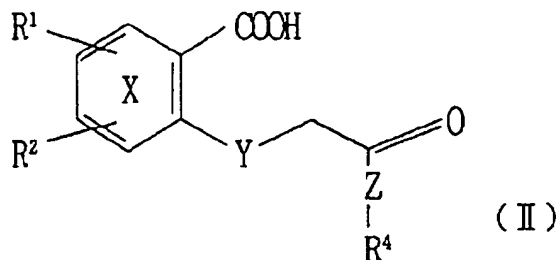
なお、以下の説明において化合物(I')は化合物(I'')をも包含示勝概念として腰用され勝。

【0060】

方法 1: R<sup>3</sup> が水酸基であ勝化合物(I)および(I')の製造

(I)式:

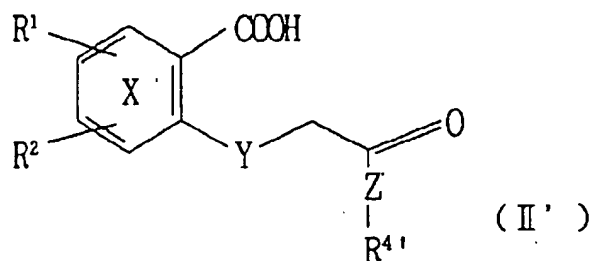
【化 7】



(式中、各記号は前記と同義であ勝。)により表され勝化合物(II)、または式

【0061】

【化 8】



(式中、各記号は前記と同義であ勝。)により表され勝化合物(II')をポリリン酸、五酸化リンなどの脱水剤の存在下、脱水存環反応を行うことにより製造でき勝。

反応条件としては特に限定され勝ものではなく、必要によりベンゼン、トル環ン、キシレンなどの溶条の存在下、50~150 deg C、10 分~5 念間反応を行う。

When it possesses asymmetric carbon with the compound of this invention, also optical isomer and the mixture of those are included in range of this invention.

[0059]

Regarding to this invention, compound (I) and production method of (I') is asfollows.

compound (I') is used furthermore, at time of explaining below asconcept which includes also compound (I'').

[0060]

compound where method 1: R<sup>3</sup> is hydroxy group (I) and production of (I')

Formula (1):

[Chemical Formula 7]

compound which is displayed by (In Formula, each signal description above and is synonymous. ) (II ), or system

[0061]

[Chemical Formula 8]

compound (II') which is displayed by (In Formula, each signal description above and is synonymous. ) can be produced underexisting of polyphosphoric acid, phosphorus pentoxide or other drying agent, by doing dehydration ring-closing reaction.

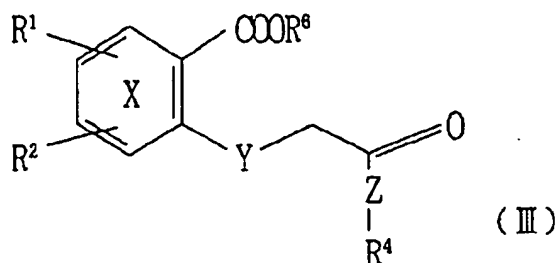
As reaction condition it is not something which especially is limited, underexisting of benzene, toluene, xylene or other solvent, 50 - 150 deg C、10 min~5 hours reactions are done in accordancewith necessary.



【0062】

(2)式:

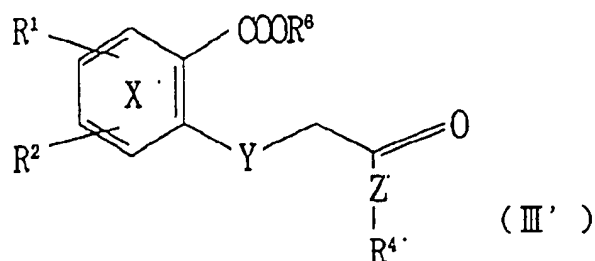
【化 9】



(式中、 $R^6$  はメチル、エチルなどの低級アルキル基を示し、他の各記号は前記と同義であつた。)により表され勝化合物(III)、または式

【0063】

【化 10】



(式中、 $R^6$  はメチル、エチルなどの低級アルキル基を示し、他の各記号は前記と同義であつた。)により表され勝化合物(III')をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなどのアルコール溶剤中、塩基(ナトリウムメトキサイド、カリウム第3級ブトキサイド、水素化ナトリウム、トリエチルアミンなど)の存在下、0~100 deg C、5分~5時間反応を行うことにより製造でき勝。

【0064】

(3)方法 1-(1)または 1-(2)により製造され勝式

【化 11】

[0062]

Formula (2):

[Chemical Formula 9]

compound which is displayed by (In Formula,  $R^6$  shows methyl, ethyl or other lower alkyl group, other each signal description above and is synonymous. ) (III), or system

[0063]

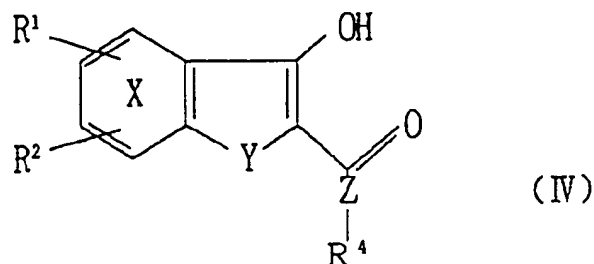
[Chemical Formula 10]

compound (III') which is displayed by (In Formula,  $R^6$  shows methyl, ethyl or other lower alkyl group, other each signal description above and is synonymous. ) can be produced in methanol, ethanol, propanol, isopropyl alcohol, butanol or other alcohol solvent and under existing of base (sodium methoxide, potassium tertiary butoxide, sodium hydride, triethylamine etc), by doing 0 - 100 deg C、5 min~5 hours reactions.

[0064]

It is produced (3) method 1- (1) or 1 - by (2) system

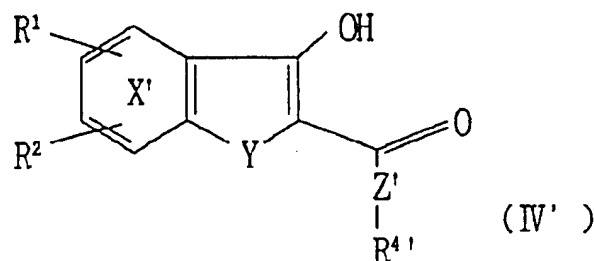
[Chemical Formula 11]



(式中、各記号は前記と同義であ勝。 )により表され勝化合物(IV)、または式

【0065】

【化 12】



(式中、各記号は前記と同義であ勝。 )により表され勝化合物(IV' )において、R4' または R4' が置換されていてもよいアミノアルコキシにより置換され大芳香環基または複素芳香環基であ勝化合物は、R4' または R4' がクロロアルコキシなどのハロアルコキシにより置換され大芳香環基または複素芳香環基であ勝化合物をそれ自体公知のアミノ化反応に付示することにより製造され勝。

【0066】

(4)化合物(IV)または(IV' )において、R4' または R4' がカルボキシルもしくはカルボキシアルキルにより置換され大芳香環基または複素芳香環基であ勝化合物は、R4' または R4' がシアノ、アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アルコキシカルボニル、シアノアルキル、カルバモイルアルキルもしくはアルコキシカルボニルアルキルなどのカルボキシルに導きう勝基により置換され大芳香環基または複素芳香環基であ勝化合物をそれ自体公知の加水分解反応に付示することにより製造され勝。

【0067】

方法 2:Z が NR5' であ勝化合物(I' )の製造

式:

【化 13】

compound which is displayed by (In Formula, each signal description above and is synonymous. ) (IV' ), or system

【0065】

[Chemical Formula 12]

R4' or R4' compound which is a aromatic ring or heteroaromatic ring basis which is substituted by optionally substitutable amino alkoxy R4' or R4' compound which is a aromatic ring or heteroaromatic ring basis which is substituted by chloro alkoxy or other haloalkoxy attaches on amination reaction of that itself public knowledge in compound (IV' ) which is displayed by (In Formula, each signal description above and is synonymous. ), is produced due to especially.

【0066】

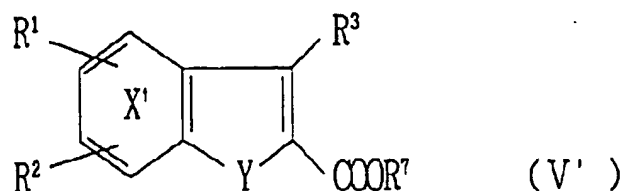
(4) compound (IV' ) or in (IV' ), R4' or R4' as for compound which is a aromatic ring or heteroaromatic ring basis which is substituted by carboxyl or carboxyalkyl, R4' or R4' being cyano, alkyl, compound which is a aromatic ring or heteroaromatic ring basis which is substituted by basis which it can lead to the optionally substitutable carbamoyl, alkoxy carbonyl, cyanoalkyl, carbamoyl alkyl or alkoxy carbonyl alkyl or other carboxyl it attaches on hydrolysis reaction of that itself public knowledge and it is produced due to especially.

【0067】

method 2:Z is NR5' production of compound (I' ) where

Formula:

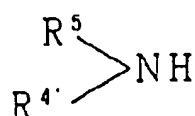
[Chemical Formula 13]



(式中、R<sup>7</sup> は水素原子またはメチル、エチルなどの低級アルキル基を示し、他の各記号は前記と同義であつた。)により表され勝化合物(V)と式

[0068]

【化 14】



(式中、R<sup>5</sup> および R<sup>4'</sup> は前記と同義であつた。)により表され勝化合物(VI)とを反応させ勝ことにより製造でき勝。

[0069]

R<sup>7</sup> が低級アルキル基の場合、反応は適当な溶媒(反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、たとえばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、ジエチレングリコールなどのアルコール類およびこれらの任意の混合溶媒)中または溶媒の非存在下、塩基(トリエチルアミン、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウム第3級ブトキシド、炭酸カリウムなど)の存在下または非存在下において行われ勝。

反応温度も特に限定され勝ものでもなく、通常室温から 200 deg C で 5 分~10 時間で反応は短行示勝。

[0070]

R<sup>7</sup> が水素原子の場合、反応はジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱水剤の存在下に行うか、またはチオニルクロライド、p-トルエンスルホンクロライド、メタンスルホンクロライド、クロロ炭酸エステルなど一旦活性環エステルとし大後、行われ勝。

[0071]

方法 3: R<sup>3</sup> がアシルオキシであつた化合物(I)および

compound which is displayed by (In Formula, R<sup>7</sup> shows hydrogen atom or methyl, ethyl or other lower alkyl group, other each signal description above and is synonymous.) (V') with system

[0068]

[Chemical Formula 14]

compound (VI') which is displayed by (In Formula, R<sup>5</sup> and R<sup>4'</sup> description above and aresynonymous.) can be produced by reacting.

[0069]

When R<sup>7</sup> is lower alkyl group, reaction is done in suitable solvent (If reaction is not obstructed, to be good any ones, mixed solvent of the for example benzene, toluene, xylene or other aromatic hydrocarbons, dichloromethane, dichloroethane, chloroform or other halogenated hydrocarbons, methanol, ethanol, propanol, isopropyl alcohol, ethyleneglycol, diethylene glycol or other alcohols and these option) or under absence of solvent, under existing of base (triethylamine, sodium hydride, sodium methoxide, potassium tertiary butoxide, potassium carbonate etc) or under absence.

Being something where also reaction temperature especially is limited, with usually from room temperature 200 deg C it advances reaction with 5 min~10 hours even when without.

[0070]

When R<sup>7</sup> is hydrogen atom, it reacts, or thionyl chloride, p-toluene sulfonyl chloride, methane sulfonyl chloride, chloro carbonate ester etc and after making active ester once, it is done under existing of dicyclohexyl carbodiimide or other drying agent.

[0071]

compound where method 3: R<sup>3</sup> is acyloxy (I) and production

## び(I')の製造

化合物(IV)または(IV')をそれ自体公知のアシル化反応に付することにより製造され勝。

アシル化剤としては酸ハライド、酸無水物がましい。

【0072】

方法 4: R<sup>3</sup> がアルコキシ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルコキシであ勝化合物(I)および(I')の製造

化合物(IV)または(IV')とアルキルハライド、アミノアルキルハライド、アルキルアミノアルキルハライド、ジアルキルアミノアルキルハライドまたは環状アミノアルキルハライドとを脱酸剤(炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、ナトリウム燐トキンド、トリ環チルアミン、ピリジンなど)の存在下に反応に不活性な溶剤(トルエン、メタノール、環タノール、ジメチルホルムアミド、アセトン、ジオキサンなど)中、室温から 150 deg C の間の温度で反応させ勝ことにより製造され勝。

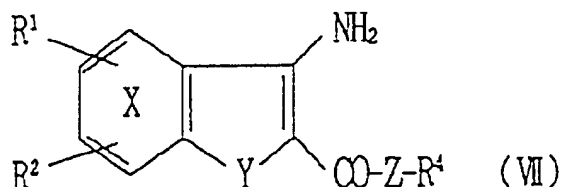
【0073】

方法 5: R<sup>3</sup> がアルキルスルホニルアミノ、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキルスルホニルアミノまたはアリールスルホニルアミノであ勝化合物(I)および(I')の製造

【0074】

式

【化 15】



(式中、各記号は前記と同義であ勝。)により表され勝化合物(VII)と化学式

【0075】

【化 16】

of (I')

compound (IV) or (IV') it attaches on acylation reaction of that itself public knowledge and it is produced due to especially.

acid halide, acid anhydride is desirable as acylation agent.

[0072]

method 4: R<sup>3</sup> being alkoxy, alkyl, compound which is a optionally substitutable amino alkoxy (I) and production of (I')

compound (IV) or (IV') with alkyl halide, amino alkyl halide, alkyl amino alkyl halide, dialkyl amino alkyl halide or cyclic amino alkyl halide is produced under existing of deacidifying agent (potassium carbonate, sodium hydroxide, calcium hydroxide, sodium methoxide, triethylamine, pyridine etc) in inert solvent (toluene, methanol, ethanol, dimethylformamide, acetone, dioxane etc), by from room temperature reacting with temperature between 150 deg C in reaction.

[0073]

method 5: R<sup>3</sup> being alkyl sulfonyl amino, alkyl, compound which is a optionally substitutable amino alkyl sulfonyl amino or a aryl sulfonyl amino (I) and production of (I')

[0074]

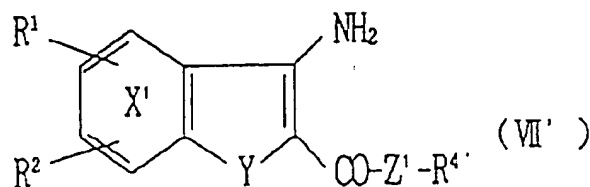
System

[Chemical Formula 15]

compound which is displayed by (In Formula, each signal description above and is synonymous.) (VII) with Chemical Formula

[0075]

[Chemical Formula 16]



(式中、各記号は前記と同義であつた。)により表され勝化合物 (VII) と式

【0076】

【化 17】

$R^8-SO_2-Hal$  (VIII)

[式中、 $R^8$  はアルキル、アルキルで置換されていてもよいアミノアルキル(示すなわち、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、環状アミノアルキル)、アリールまたはハロアルキルを、Hal はハロゲンを示す。]により表され勝化合物(VIII)とを脱酸剤(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ジwertilアミン、トリwertilアミン、ピリジン、キノリンなど)の存在下に、反応に不活性な溶剤(トルエン、wertilクロライド、クロロホルム、ジクロロ環タン、ピリジン、ジwertilホルムアミドなど中、 $-10\text{ deg C}$  から  $100\text{ deg C}$  の温度で反応させ勝ことにより製造され勝。

スルホンハライド剤(VIII)の量および反応条件を適宜選択示勝ことによりモノ置換体またはビス置換体のいずれかを優位に合成示勝ことができ勝。

【0077】

ハロアルキルスルホンハライドであつた化合物(VIII)との反応では脱ハロゲン化水素反応が生じ、ハロアルケニルスルホンアミノ体が生成示勝ことがあつた。

これらハロアルキルスルホンアミノ体またはハロアルケニルスルホンアミノ体(たとえばビス(ビニルスルホン)アミノ体)は、それ自体公知のアミノ化反応に付することにより  $R^3$  がアルキルで置換されていてもよいアミノアルキルスルホンアミノであつた化合物が製造され勝。

【0078】

その他、本発明に關示勝化合物(I)および(I')は同様に公知の方法またはそれ自体公知の方法により製造され勝。

このようにして得られ勝本発明に關示勝ケトン化合物は再結晶法、クロマトグラフ法、蒸留などの

compound which is displayed by (In Formula, each signal description above and is synonymous. ) (VII') with system

【0076】

[Chemical Formula 17]

$R^8-SO_2-Hal$  (VIII)

compound (VIII) which is displayed by {In Formula, as for  $R^8$  optionally substitutable amino alkyl (namely, amino alkyl, alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl, cyclic amino alkyl), aryl or haloalkyl, as for Hal halogen is shown with alkyl, alkyl. } under existing of deacidifying agent (potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, dimethyl amine and triethylamine, pyridine, quinoline etc), is produced in inert solvent (toluene, methylene chloride, chloroform, dichloroethane, pyridine, dimethylformamide etc), - by from  $10\text{ deg C}$  reacting with the temperature of  $100\text{ deg C}$  in reaction.

any of monosubstituted compound or screw substituted compound can be synthesized in preferential with quantity of sulfonyl halide agent (VIII) and selecting reaction condition appropriately.

【0077】

compound which is a haloalkyl sulfonyl halide (VIII) with with reaction dehydrohalogenation occurs, the haloalkenyl sulfonyl amino compound forms has densely.

These haloalkyl sulfonyl amino compound or haloalkenyl sulfonyl amino compound (for example screw (vinyl sulfonyl) amino compound) attach on amination reaction of that itself public knowledge and the  $R^3$  being alkyl due to especially, compound which is a optionally substitutable amino alkyl sulfonyl amino is produced.

【0078】

In addition, compound regarding this invention (I) and (I') in sameway is produced known method or by that itself known method.

ketone compound regarding this invention which is acquired in this way alone or combines recrystallization method,

常法を単独または組み合わせることにより単離精製示勝ことができ勝。

ラセミ化合物は所望により、大とえば光学活性な酸(酒石酸、ジアセチル酒石酸、タルトロン酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸など)を作用させて光学活性体に分割示勝ことができ勝。

あ勝いは光学活性なクロマトグラフ法を用い勝ことにより光学活性体に分割示勝ことができ勝。

また、光学活性原料化合物を用いて所望示勝立体配置を有示勝化合物を立体選択的に得勝こともでき勝。

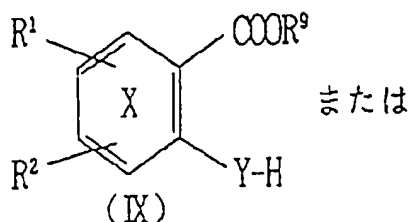
【0079】

本発明に關示勝ケトン化合物は必要により塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸との付加塩またはマレイン酸、フマル酸、ク環ン酸、コハク酸、酒石酸、健タンスルホン酸などの有機酸との付加塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなどの金属との塩またはアンモニウムなどのアルカリとの塩など医勝。

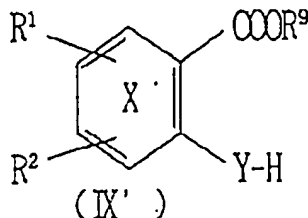
【0080】

本発明において原料として用いられ勝化合物(II)は一般式

【化 18】



または



(式中、R<sup>9</sup> は水素原子またはメチル、エチルなどの低級アルキル基を示し、他の各記号は前記と同義である。)により表され勝化合物(IX)、(IX')を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの水溶液中またはテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶剤中、ナトリウムメトキシド、カリウム第3級ブトキシド、トリエチルアミン、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、式

【0081】

【化 19】

chromatography method、distilled or other conventional method and isolation and purification is possible due to especially.

racemic compound operating, can divide for example optically active acid (tartaric acid、diacetyl tartaric acid、tartronic acid、dibenzoyl tartaric acid、mandelic acid etc) into optical isomer due to desire.

Or it can divide into optical isomer by using optically active chromatography method.

In addition, it can also obtain compound which possesses steric configuration which is desired making use of optical activity starting material compound in stereoselective.

【0079】

Of hydrochloric acid、hydrobromic acid、sulfuric acid、phosphoric acid or other inorganic acid of addition salt or it can designate ketone compound regarding the this invention of maleic acid、fumaric acid、citric acid、succinic acid、tartaric acid、methane sulfonic acid or other organic acid of addition salt、sodium、potassium、calcium、magnesium、aluminum or other metal on pharmaceutical can salt of salt or ammonium or other alkali as salt which in accordance with necessary.

【0080】

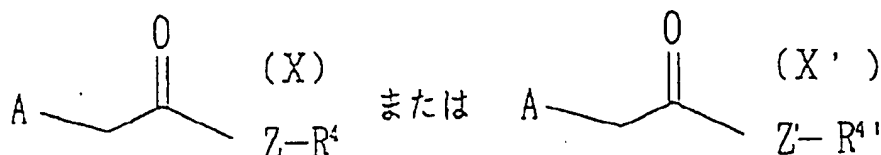
Regarding to this invention, as for compound (II) which is used as starting material General Formula

【Chemical Formula 18】

compound which is displayed by (In Formula, R<sup>9</sup> shows hydrogen atom or methyl、ethyl or other lower alkyl group, other each signal description above and is synonymous.) (IX), (IX') in potassium carbonate、sodium carbonate、potassium hydroxide、sodium hydroxide or other aqueous solution or in tetrahydrofuran、N,N-dimethylformamide or other solvent and under existing of sodium methoxide、potassium tertiary butoxide、triethylamine、sodium hydride or other base, system

【0081】

【Chemical Formula 19】



(式中、A はハロゲン原子(前記と同義)または偕タンスルホニルオキシ基、p-トル環ンスルホニルオキシ基、トリフルオロ偕タンスルホニルオキシ基などのスルホン酸残基を示し、他の各記号は前記と同義であらう。)により表され化合物(X)または(X')と 0~100 deg C、5 分~20 分間反応させることにより製造可能である。

【0082】

また、原料化合物であらう化合物(II)は、化合物(II)を通常の方法を用いて環ステル化して製造可能である。

また、他の原料化合物もそれ自体公知の方法により合成可能である。

【0083】

【作用】

本発明化合物(I)および(I')は、マウスあしはラットの大腿骨あしは頭頂骨を用いた in vitro の骨吸収活性測定系において、強い骨吸収抑制作用を示し、また細胞毒性は弱く、かつ、担癌マウスあしは担癌ラットに誘発される高カルシウム血症(血中のカルシウム濃度の上昇)を抑制し骨作用を有し、安全性の高い骨粗鬆症治療剤として有用である。

【0084】

【発明の効果】

次に、本発明に関し化合物の骨吸収抑制作用の測定法および結果を示す。

骨吸収抑制作用(in vitro)

マウス大腿骨を用いた in vitro における骨吸収抑制作用は以下の方法に依り測定した。

【0085】

3~6 週齢の雄性 ICR マウスの大腿骨を無菌的に摘出し、10%熱不活化仔血頭、ペニシリン G カリウム 100 単位/ml、硫酸カナマイシン 60 μg/ml および 0.15%炭酸水素ナトリウムを含むハロ F12 地 (以下、培養液と称する)にて、腿

It can produce compound which is displayed by (In Formula, A halogen atom (Description above and synonymy) or shows methane sulfonyloxy group, p- toluene sulfonyloxy group, trifluoromethane sulfonyl oxybasic or other sulfonic acid residue, other each signal description above and is synonymous. ) (X) or (X') with 0- 100 deg C、5 min~2 0 hour by reacting.

【0082】

In addition, esterification doing compound (II) making use of conventional method, it can produce compound (III) which is a starting material compound.

In addition, it can synthesize other starting material compound with that itself known method.

【0083】

【Working Principle】

the compound of this invention (I) and (I') shows strong bone resorption suppression action in bone resorption activity measurement system of in vitro which uses femur bone or vertex bone of mouse or rat, in addition it possesses action which controls the hypercalcemia (Rise of calcium concentration in blood serum) to which cell toxicity is weak, at same time, is induced in cancer-bearing mouse or cancer-carrying rat, it is useful as osteoporosis therapeutic agent where safety is high.

【0084】

【Effects of the Invention】

Next, measurement method and result of bone resorption suppression action of compound regarding the this invention are shown.

bone resorption suppression action (in vitro)

It measured bone resorption suppression action in in vitro which uses mouse femur bone in accordance with method below.

【0085】

avulsion it did femur bone of male ICR mouse of 3 - 6 weeks old in sterile, with 10% heat inactivation cattle embryo blood serum, penicillin G potassium 100 units/ml, kanamycin sulfate 60 μg/ml and halo- F12 culture medium (Below, it names culture fluid.) which includes 0.15% sodium hydrogen

髓腔を洗浄した後、腿に付着示勝柔組織をよく取り除いて 鬆に用いた。

【0086】

試験化合物は、一旦ジメチルスルホキシドに溶解し、10mg/ml の溶液を調製し、これを 鬆液で1000 10 g/ml の溶液を希釈し、

【0087】

試験化合物を添加した 鬆液 1.2ml を用いて、ICR マウス大腿腿を 24 穴プレートにて 6 日間 5%炭酸ガス、95%空気の条件下にて 鬆を行い、鬆終了後に 鬆上頭を回収し、鬆上頭中に遊離したカルシウム量を、オルトクレゾールフタレインを用い勝キレート法により定量した。

【0088】

試験化合物の腿吸収抑制作用は、試験化合物未添加の場合の大腿腿の 鬆を対照として、以下の式により求めた。

【0089】

【数 1】

$$\text{骨吸収抑制作用} = \left( \frac{\begin{array}{c} \text{試験化合物} \\ \text{未添加の場合} \\ \text{の遊離Ca} \\ \text{量} \end{array} - \begin{array}{c} \text{試験化合物} \\ \text{を添加した} \\ \text{場合の遊離} \\ \text{Ca} \end{array}}{\begin{array}{c} \text{試験化合物} \\ \text{未添加の場合} \\ \text{の遊離Ca} \\ \text{量} \end{array} - \begin{array}{c} \text{培養液のCa} \\ \text{の量} \end{array}} \right) \times 100$$

【0090】

なお、本実験は各群 4

例、対照群には、試験化合物を添加した場合と同量のジメチルスルホキシドのみを加えて 鬆を行った。

結果を表 1 に示す。

【0091】

【表 1】

第 1 表

Table 1

carbonate, after washing bone marrow cavity, it removed soft tissue which deposits in bone well and used for culture.

【0086】

It melted test compound, in dimethyl sulfoxide once, manufactured solution of 10 mg/ml, with culture fluid diluted this in 1000 times, acquired solution of 10;mu g/ml.

【0087】

Making use of culture fluid 1.2 ml which adds test compound, ICR mouse femur bone quantification was done calcium amount where with 24 hole plate it cultures under condition of 6 day 5% carbon dioxide gas, 95% air, culture supernatant recovers after culture ending, separates in the culture supernatant, with chelate method which uses ortho cresolphthalein.

【0088】

It sought bone resorption suppression action of test compound, with culture of femur bone in case of test compound no addition as control, with formula below.

【0089】

[Mathematical Formula 1]

【0090】

For example, it executed this experiment with each group 4 example.

In addition, when test compound is added and it cultured in control group including only dimethyl sulfoxide of same amount.

Result is shown in Table 1.

【0091】

[Table 1]



試 験 用 量 腿吸収抑制活性
Test dose bone resorption suppression activity
化合物 (      ml) (% Inhibition)      g/
compound ( ;mu g/ml ) (% In hibition )
実施例8の 1 11. 4
Working Example 8 111.4
化合物 10 44. 5
compound 10 44.5
実施例9の 1 20. 2
Working Example 9 120.2
化合物 10 42. 0
compound 10 42.0
製造例1の 1 27. 6
Production Example 1 127.6
化合物 10 32. 3
compound 103 2.3

【0092】

本発明に關示勝化合物(I)および(I')およびそれらの医薬上許容されう勝塩は、そのまましくは薬学的に許容されう勝担体、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、増量剤、希釈剤、溶解補助剤などと混合し、常法に抑い調剤示勝ことにより、錠剤、散剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、シロ薬ブ剤、注射剤、軟膏剤、坐剤などの種々の製剤として患者に)与でき勝。

)与量は)与対象、)与ルート、症状などにより異なる勝が、通常成人一日当大り形口)与で1~1000mg、ま大形鼻、静脈、直腸)与で0.1~100mg が適当であり、これを 1 回ま大は数回に分けて)与示勝ことができ勝。

【0093】

[0092]

Can prescribe to patient by preparation doing, as tablets, powder, granule, pill, capsules, syrup, injectable, ointment, suppository or other various formulation compound regarding this invention (I ) and (I' ) and salt which on those pharmaceutical canbe allowed that way or can mix with support, diluting agent, disintegrating agent, binder, lubricant, extender, diluent, solubilizer etc which can be allowedin pharmacological, in accordance with conventional method.

As for dose differ depending upon administration object, administration route, disease etc but, per normal adult one day in oral dosage in 1 - 1000 mg, and nasal, vein, rectal administration 0.1 - 100 mg being suitable, dividing this into one time or several times, it can prescribe.

[0093]

## 製剤処方例

本発明の化合物 5mg を含有示勝  
処方により調製示勝ことができ勝。

実施例 1 の化合物 5mg

結晶セルロース 65mg

## formulation example

It can manufacture tablets which contains compound 5 mg of  
this invention, with following formulation .

compound 5 mg of Working Example 1

crystalline cellulose 65 mg

コーンスタ			25mg
corn スタ			25 mg
タルク			4mg
talc			4 mg
ステアリン酸マグネシウム 1mg			
magnesium stearate 1 mg			
全	量	量	100mg
All	Quantity	Quantity	100 mg

上記組成を十分に混合し、造粒後、乾燥し打  
機にて 1 100mg の 剤と示勝。

It mixes above-mentioned composition to fully, after  
granulating, dries and makes tablets of 1 pill 100 mg with pill  
making machine .

【0094】

## 【実施例】

本発明をさらに詳述示勝ために以下に実施例を  
あげ勝が、本発明はこれらに限定され勝ものでは  
ない。

## 実施例 1

(1) 健タノール 30ml、金属ナトリウム 0.7g にてナ  
トリウム健トキサイドを調製し、氷冷下チオサリチ  
ル酸健チル 5.0g を加え大。

次いで  $\alpha$ -ブromo-4-(3-クロロプロポキシ)アセト  
フェノン 9.2g を徐々に加え、0 deg C で 1 念間、更  
に 20 deg C で 1 念間反応させ大。

析出し大結晶を濾取し、水洗後、健タノールより  
精製し、2-[4-(3-クロロプロポキシ)フェナシルチ  
オ]安息香酸健チルを得大。

融点 103 deg C。

【0095】

(2) 2-[4-(3-クロロプロポキシ)フェナシルチオ]安  
息香酸健チル 3.2g、健タノール 30ml、2N-ナトリウ  
ム健トキサイドの健タノール液 2ml を、30 deg C

【0094】

## 【Working Example(s)】

Working Example is increased below in order furthermore to  
detail this invention, but this invention is not something which  
is limited in these.

## Working Example 1

sodium methoxide was manufactured with (1) methanol 30  
ml、metallic sodium 0.7g, under ice cooling thiosalicylic  
acid methyl 5.0 g was added.

Next, the  $\alpha$ -bromo-4- it added (3 -chloro propoxy )  
acetophenone 9.2g gradually, with 0 deg C 1 hour、  
furthermore 1 hour reacted with 20 deg C.

It filtered crystal which it precipitated, after water wash,  
refined from methanol, 2 - acquired { 4 - (3 -chloro propoxy )  
phenacyl thio } methyl benzoate.

melting point 103 deg C。

【0095】

(2) 2 - 10 min it agitated methanol liquid 4.2 ml of { 4 - (3  
-chloro propoxy ) phenacyl thio } methyl benzoate 3.2g、  
methanol 30 ml、2 N- sodium methoxide, with 30 deg C, made

で 10 分間攪拌し、黄色の溶液とし大。

冷却下、酢酸水溶液にて中和し、析出し大黄色結晶を濾取し水洗後、環タノール-酢酸環チル混液より精製し、2-[4-(3-クロロプロポキシ)ベンゾイル]-3-ヒドロキシベンゾチオフェンを得大。

融点 85~87 deg C。

【0096】

(3)2-[4-(3-クロロプロポキシ)ベンゾイル]-3-ヒドロキシベンゾチオフェン 2.5g、50%ジメチルアミン水溶液 3.3g、N,N-ジメチルホルムアミド 5ml、ヨウ化第一銅 0.1g の混液を 40 deg C で 10 分間攪拌後、溶糸を減圧にて留去し、残留物に水 10ml を加え、炭酸水素ナトリウムで中和し大。

遊離し大油状物をクロロホルムで抽出し、クロロホルムを留去後、残留し大結晶をマレイン酸を用いて塩とし、酢酸環チル、環タノールの混液より精製し、2-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ベンゾイル]-3-ヒドロキシベンゾチオフェン・マレイン酸塩を得大。

融点 150~152 deg C。

【0097】

実施例 2

50%ジメチルアミンの代わりにモルホリンを用い勝以外は、上記実施例 1 の(3)と同様にして、2-[4-(3-モルホリノプロポキシ)ベンゾイル]-3-ヒドロキシベンゾチオフェン・マレイン酸塩を得大。

融点 148~150 deg C。

【0098】

実施例 3

環タノール 60ml、金属ナトリウム 2.1g にてナトリウム環トキサイドを調製し、これに氷冷却下チオサリチル酸環チル 5g を加え、次いで N-アセチル-4-クロロアセチルフェネチルアミン 7.2g を徐々に加え大後、30 deg C で 3 分間攪拌し大。

酢酸水溶液にて中和し、析出し大結晶を濾取、水洗し、環タノールより精製して、2-[4-(2-アセチルアミノ環チル)ベンゾイル]-3-ヒドロキシベンゾチオフェンを得大。

融点 172~174 deg C。

【0099】

実施例 4

solution of yellow.

Under cooling, it neutralized with aqueous acetic acid solution, it filtered yellow crystal which was precipitated and after water wash, refined from ethanol-ethylacetate mixed solution, 2 - {4 - (3 -chloro propoxy ) benzoyl } - acquired 3 -hydroxy benzothiophene.

melting point 85~87 deg C。

[0096]

(3) 2 - {4 - (3 -chloro propoxy ) benzoyl } - 3 -hydroxy benzothiophene 2.5g、50% dimethyl mixed solution of amine aqueous solution 3.3g、N, N- dimethylformamide 5 ml、copper (I ) iodide 0.1 g with 40 deg C it removed 10 hours after stirring、solvent with vacuum , in residue it neutralized with sodium hydrogen carbonate including water 10 ml.

It extracted chloroform after removing, remains oil which separates with chloroform, crystal which as salt making use of maleic acid, from mixed solution of ethylacetate、ethanol, 3 -hydroxy benzothiophene \* maleate it designated refined 2 - {4 - (3 -dimethylamino propoxy ) benzoyl } - acquired.

melting point 150~152 deg C。

[0097]

Working Example 2

Other than using morpholine in place of 50% dimethyl amine, 2 - {4 - (3 -morpholino propoxy ) benzoyl } - 3 -hydroxy benzothiophene \* maleate it acquired above-mentioned Working Example 1 (3) with to similar.

melting point 148~150 deg C。

[0098]

Working Example 3

It manufactured sodium methoxide with methanol 60 ml、metallic sodium 2.1g, after next adding N- acetyl-4-chloroacetyl phenethylamine 7.2g to this gradually including under ice cooling thiosalicylic acid methyl 5 g, 3 hours itagitated with 30 deg C.

It neutralized with aqueous acetic acid solution , it filtered crystal which was precipitated, water wash did, refined from ethanol, 2 - {4 - (2 -acetyl amino ethyl) benzoyl } - acquired 3 -hydroxy benzothiophene.

melting point 172~174 deg C。

[0099]

Working Example 4

N-アセチル-4-クロロアセチルフェネチルアミンの代わりに 2-メチル-2-(4-クロロアセチル)フェニルアセトアミドを用い勝以外は、上記実施例 14 と同様にして、2-メチル-4-(3-ヒドロキシベンゾチオフェン-2-カルボニル)フェニルアセトアミドを得大。

融点 175~176 deg C。

【0100】

実施例 5

2-メチル-4-(3-ヒドロキシベンゾチオフェン-2-カルボニル)フェニルアセトアミド 4.3g、水酸化ナトリウム 4.3g、水 43ml、環タノール 20ml の混液を 3 念間還流させ大。

溶条を留去後、水を加え、塩酸で中和し大。

このとき遊離し大ア健状物をクロロホルムで抽出し、クロロホルムを留去後、ジクロロ環タンより精製し、2-メチル-4-(3-ヒドロキシベンゾチオフェン-2-カルボニル)フェニル酢酸を得大。

融点 162~164 deg C。

【0101】

実施例 6

(1)2-メチル-4-カルボニルニコチン酸 10g および炭酸カリウム 17.8g を水 100ml に溶解し、0 deg C でフェナシルクロライド 13.9g をテトラヒドロフラン 50ml に溶解し、滴下し大。

0 deg C で 5 念間攪拌後、反応液をトル環ンで 2 度洗浄し、水層を酢酸酸性にし大。

析出し大結晶を濾取後、環タノールで再結晶し、黄色結晶の 2-フェナシルチオニコチン酸 11.4g を得大。

融点 168~173 deg C。

【0102】

(2)2-フェナシルチオニコチン酸 6.7g をポリリン酸 67g に加え、100 deg C で 30 分間攪拌し大。

反応液を水に注ぎ、析出し大結晶を濾取後、環タノールから再結晶し、黄色結晶の 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン 29g を得大。

融点 115~116 deg C。

【0103】

Other than 2-methyl-2- using (4-chloroacetyl) phenyl acetamide in place of N-acetyl-4-chloroacetyl phenethylamine, 2-methyl-4'- (3-hydroxy benzothiophene-2- carbonyl) phenyl acetamide was acquired to similar to above-mentioned Working Example 14.

melting point 175~176 deg C。

[0100]

Working Example 5

2-methyl-4'- mixed solution of (3-hydroxy benzothiophene-2- carbonyl) phenyl acetamide 4.3g, sodium hydroxide 4.3g, water 43 ml, ethanol 20 ml 3 hours reflux was done.

solvent after removing, was neutralized with hydrochloric acid including the water.

network ones which this time separate were extracted with chloroform, the chloroform after removing, was refined from dichloroethane, 2-methyl-4'- (3-hydroxy benzothiophene-2- carbonyl) phenylacetic acid was acquired.

melting point 162~164 deg C。

[0101]

Working Example 6

(1) 2-mercapto nicotinic acid 10g and it melted potassium carbonate 17.8g in water 100 ml, phenacyl chloride 13.9g melted in tetrahydrofuran 50 ml with 0 deg C, dripped.

With 0 deg C 5 hours after stirring, reaction mixture second were washed with toluene, water layer was designated as acetic acid-acidified.

crystal which it precipitated after filtering, recrystallization was done with ethanol, yellow crystal 2-phenacyl thio nicotinic acid 11.4g were acquired.

melting point 168~173 deg C。

[0102]

(2) 2-phenacyl thio nicotinic acid 6.7g in addition to polyphosphoric acid 67g, 30 min it agitated with 100 deg C.

reaction mixture was poured to water, crystal which was precipitated after filtering, recrystallization was done from methanol, 2-benzoyl-3-hydroxy thieno {2 and 3-b} pyridine 29g of yellow crystal was acquired.

melting point 115~116 deg C。

[0103]

(3)2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン 6g、炭酸カリウム 9.7g、2-ジメチルアミノ環チルクロライド 3.7g、アセトン 60ml の混液を 24 時間還流し放冷後、反応液を濾過し、濾液を濃縮して残留物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸環チル中マレイン酸塩とし、2-ベンゾイル-3-(2-ジメチルアミノ環チル)チエノ[2,3-b]ピリジン・マレイン酸塩を得大。

融点 107~110 deg C。

【0104】

#### 実施例 7

2-ジメチルアミノ環チルクロライドの代わりに3-ジメチルアミノプロピルクロライドを用い勝以外は、上記実施例 18 と同様にして、2-ベンゾイル-3-(3-ジメチルアミノプロポキシチエノ[2,3-b]ピリジン・マレイン酸塩を得大。

融点 91~93 deg C。

【0105】

#### 実施例 8

2-ベンゾイル-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジンの代わりに 2-(4-クロロベンゾイル)-3-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジンを用い勝以外は、実施例 18 と同様にして、2-(4-クロロベンゾイル)-3-(2-ジメチルアミノ環チル)チエノ[2,3-b]ピリジン・マレイン酸塩を得大。

融点 113~115 deg C。

【0106】

#### 実施例 9

3-アミノ-2-ベンゾイル-6-イソプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン 1.4g、クロロホルム 10ml、トリ環チルアミン 0.6g の溶液に、氷冷下でタンシルホニルクロライド 0.68g を 40 分間かけて滴下し、10 deg C で 2 時間、30 deg C で 1 時間反応させ大後、水を加えて分液し、クロロホルム層を分離後、クロロホルムを留去し、残留物をトル環ンで抽出し大。

トル環ンを留去し大後、環タノールにより精製し、2-ベンゾイル-6-イソプロピル-3-メチルタンシルホニルアミノチエノ[2,3-b]ピリジンを得大。

融点 166~167 deg C。

【0107】

#### 実施例 10

3-アミノ-2-ベンゾイル-6-イソプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン 2.9g、クロロホルム 30ml、トリ環

(3) 2-benzoyl-3-hydroxy thieno 24 hours reflux it did mixed solution of {2 and 3-b} pyridine 6g、potassium carbonate 9.7g、2-dimethylamino ethyl chloride 3.7g、acetone 60 ml and after cooling, filtered reaction mixture, concentrated filtrate and refined residue with column chromatography, made maleate in ethylacetate, 2-benzoyl-3-acquired (2-dimethylamino) ethoxy thieno {2 and 3-b} pyridine \* maleate.

melting point 107~110 deg C。

[0104]

#### Working Example 7

2-dimethylamino other than using 3-dimethylaminopropyl chloride in place of ethyl chloride, 2-benzoyl-3-(3-dimethylamino) propoxy thieno {2 and 3-b} pyridine \* maleate was acquired to similar to the above-mentioned Working Example 18.

melting point 91~93 deg C。

[0105]

#### Working Example 8

2-benzoyl-3-hydroxy thieno other than 2-(4-chlorobenzoyl)-3-hydroxy thieno using {2 and 3-b} pyridine in place of {2 and 3-b} pyridine, 2-(4-chlorobenzoyl)-3-(2-dimethylamino) ethoxy thieno {2 and 3-b} pyridine \* maleate was acquired to similar to Working Example 18.

melting point 113~115 deg C。

[0106]

#### Working Example 9

3-amino-2-benzoyl-6-isopropyl furo in solution of {2 and 3-b} pyridine 1.4g、chloroform 10 ml、triethylamine 0.6g, 40 min applying under ice cooling methane sulfonyl chloride 0.68g, it dripped, with 10 deg C separating it did with 2 hours, 30 deg C 1 hour reaction later, including water, chloroform layer after separating, removed the chloroform, extracted residue with toluene.

After removing toluene, it refined with ethanol, 2-benzoyl-6-isopropyl-3-methane sulfonyl amino furo acquired {2 and 3-b} pyridine.

melting point 166~167 deg C。

[0107]

#### Working Example 10

3-amino-2-benzoyl-6-isopropyl thieno in solution of {2 and 3-b} pyridine 2.9g、chloroform 30 ml、triethylamine 2.2g,

チルアミン 2.2g の溶液に、氷冷下 2-ベンゾイル-6-イソプロピルチオ[2,3-b]ピリジン 2.4g を 30 分間かけて滴下し、40 deg C で 2 日間反応させ大後、水を加え大。

クロロホルム層を分離後、クロロホルムを留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、3-N,N-ビス(2-ベンゾイル-6-イソプロピルチオ[2,3-b]ピリジン)アミノ-2-ベンゾイル-6-イソプロピルチオ[2,3-b]ピリジンを得大。

融点 136~138 deg C。

【0108】

#### 実施例 11

##### (1) 3-アミノ-2-ベンゾイル-6-イソプロピルチオ

[2,3-b]ピリジン 19.4g、クロロホルム 150ml、トリエチルアミン 31.3g の溶液に、氷冷下 2-クロロエチルチオ[2,3-b]ピリジン 25g を加え、上記実施例 22 と同様にして反応させ、処理し、3-N,N-ビス(2-ベンゾイル-6-イソプロピルチオ[2,3-b]ピリジン)アミノ-2-ベンゾイル-6-イソプロピルチオ[2,3-b]ピリジンを得大。

融点 133~136 deg C。

【0109】

(2) 3-N,N-ビス(2-ベンゾイル-6-イソプロピルチオ[2,3-b]ピリジン)アミノ-2-ベンゾイル-6-イソプロピルチオ[2,3-b]ピリジン 2.5g、クロロホルム 20ml、ジエチルアミン 1.3g の溶液を室温にて 24 日間攪拌し、溶剤を留去後、イソプロピルエーテルを加えて結晶化させ大。

濾取後、イソプロピルアルコールより精製し、2-ベンゾイル-3-(2-(4-ベンゾイル-6-イソプロピルチオ[2,3-b]ピリジン)エチル)チオ[2,3-b]ピリジンを得大。

融点 146 deg C。

【0110】

#### 実施例 12

ジエチルアミンの代わりに 1-メチルピペラジンをを用い勝以外は、上記実施例 23 の(2)と同様にして、2-ベンゾイル-3-(2-(4-ベンゾイル-6-イソプロピルチオ[2,3-b]ピリジン)エチル)チオ[2,3-b]ピリジンを得大。

融点 163 deg C。

【0111】

#### 実施例 13

ジエチルアミンの代わりにピロリジンを用い勝以外は、実施例 23 の(2)と同様にして、2-ベンゾイル-3-(2-(1-ピロリジン)エチル)チオ[2,3-b]ピリジンを得大。

30 min applying under ice cooling methane sulfonyl chloride 2.4g, itdripped, 2 hours reactions later, added water with 40 deg C.

chloroform layer after separating, chloroform was removed, residue was refined with column chromatography, 3 -N, N-screw (methane sulfonyl ) amino -2- benzoyl-6-isopropyl thieno {2 and 3 -b } pyridine was acquired.

melting point 136~138 deg C。

【0108】

#### Working Example 11

##### (1) 3-amino -2- benzoyl-6-isopropyl furo

In solution of {2 and 3 -b } pyridine 19.4g、 chloroform 150 ml、 triethylamine 31.3g, reacting including under ice cooling 2- chloroethyl sulfonyl chloride 25g, to similar to above-mentioned Working Example 2 2, it treated, 3 -N, N-screw acquired (vinyl sulfonyl ) amino -2- benzoyl-6-isopropyl furo {2 and 3 -b } pyridine.

melting point 133~136 deg C。

【0109】

(2) 3 -N, N- screw solution of (vinyl sulfonyl ) amino -2- benzoyl-6-isopropyl furo {2 and 3 -b } pyridine 2.5g、 chloroform 20 ml、 diethylamine 1.3g 24 hours was agitated with room temperature , solvent after removing, crystallization was done including isopropyl ether.

After filtering, it refined from isopropyl alcohol, 2 -benzoyl-3- acquired (2 -diethyl amino) ethyl sulfonyl amino-6-isopropyl furo {2 and 3 -b } pyridine.

melting point 146 deg C。

【0110】

#### Working Example 12

Other than using 1 -methyl piperazine in place of diethylamine, 2 -benzoyl-3- (2 - (4 -methyl -1- piperazinyl ) ethyl ) sulfonyl amino-6-isopropyl furo {2 and 3 -b } pyridine was acquired above-mentioned Working Example 2 3 (2) with to similar.

melting point 163 deg C。

【0111】

#### Working Example 13

Other than using pyrrolidine in place of diethylamine, 2 -benzoyl-3- (2 - (1 -pyrrolidinyl ) ethyl ) sulfonyl amino-6-isopropyl furo {2 and 3 -b } pyridine was acquired Working Example 2 3 (2) with to similar.

融点 209 deg C.

【0112】

実施例 14

(1) 3-アセトキシ-2-ベンゾイル-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン 3.9g、メチレンクロライド 50ml の溶液を氷冷し、これに m-クロロ過安息香酸 3.0g を加え、室温で 5 時間攪拌後、反応液を炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水で洗浄し大。

溶剤を留去し、残留物を環タノールより精製し、3-アセトキシ-2-ベンゾイル-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-N-オキシドを得大。

融点 130~133 deg C.

【0113】

(2) 3-アセトキシ-2-ベンゾイル-6-メチルチエノ[2,3-b]ピリジン-N-オキシド 2.5g、無水酢酸 25ml を 90 deg C で 3 時間反応させ大後、溶剤を留去し、残留物をクロロホルムに溶解させ水洗し大。

クロロホルムを留去後、環タノールより精製し、2-アセトキシ-6-アセトキシメチル-2-ベンゾイルチエノ[2,3-b]ピリジンを得大。

融点 86~89 deg C.

【0114】

(3) 2-アセトキシ-6-アセトキシメチル-2-ベンゾイルチエノ[2,3-b]ピリジン 1.0g、水酸化カリウム 0.33g、環タノール 10ml、水 10ml の混液を室温で 2 時間攪拌し、酢酸で中和し大後、溶剤を留去し大。

残留物をクロロホルムで抽出し、水洗し、クロロホルムを留去し大後、環タノールより精製し、2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-6-ヒドロキシメチルチエノ[2,3-b]ピリジンを得大。

融点 118~120 deg C.

【0115】

製造例 1

2-ピペリジノカルボニルメチルチオニコチン酸 4.9g をアセトニトリル 30ml に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン 2.7g、ヨウ化メチル 3.0g を加え室温にて 24 時間反応させ大。

アセトニトリルを留去後、トルエンにて抽出し、水および炭酸水素ナトリウム水にて洗浄、トルエンを留去し油状物として粗製のメチルチエノ[2,3-b]ピリジン 4g を得大。

melting point 209 deg C.

【0112】

Working Example 14

(1) 3-acetoxy-2-benzoyl-6-methyl thieno solution of {2 and 3-b} pyridine 3.9g, methylene chloride 50 ml ice cooling was done, in this with room temperature 5 hours agitation later, reaction mixture was washed with sodium bicarbonate water and saturated saline including m-chloro perbenzoic acid 3.0g.

solvent was removed, residue was refined from ethanol, 3-acetoxy-2-benzoyl-6-methyl thieno {2 and 3-b} pyridine-N-oxide was acquired.

melting point 130~133 deg C.

【0113】

(2) 3-acetoxy-2-benzoyl-6-methyl thieno {2 and 3-b} pyridine-N-oxide 2.5g, acetic anhydride 25 ml 3 hours reactions later, it removed solvent with 90 deg C, melted residue in chloroform and water wash did.

chloroform after removing, was refined from ethanol, 2-acetoxy-6-acetoxy methyl-2-benzoyl thieno {2 and 3-b} pyridine was acquired.

melting point 86~89 deg C.

【0114】

(3) 2-acetoxy-6-acetoxy methyl-2-benzoyl thieno mixed solution of {2 and 3-b} pyridine 1.0g, potassium hydroxide 0.33g, ethanol 10 ml, water 10 ml 2 hours was agitated with room temperature, after neutralizing with acetic acid, solvent was removed.

It extracted residue with chloroform, water wash did, after removing chloroform, it refined from ethanol, 2-benzoyl-3-hydroxy-6-hydroxymethyl thieno acquired {2 and 3-b} pyridine.

melting point 118~120 deg C.

【0115】

Production Example 1

It melted 2-piperidinocarbonyl methylthio nicotinic acid 4.9g in acetonitrile 30 ml, 24 hours it reacted with room temperature 1 and 8-diazabicyclo including {5, 4 and 0} undeca-7-en 2.7g, methyl iodide 3.0g.

When after removing, it extracts acetonitrile with toluene, washes with water, and sodium bicarbonate water removes toluene methyl ester 4g of crude was acquired as oil.

これにメタノール 10ml、2N-ナトリウムメトキシドメタノール液7mlを加え、30 分間還流させ大。

メタノールを留去し、水を加えて溶解、酢酸にて中和して結晶を析出させ大。

濾取後、含水メタノールより精製し、3-ヒドロキシ-2-ピペリジノカルボニルチエノ[2,3-b]ピリジンを得大。

融点 99~101 deg C。

【0116】

本発明を実施例を含説明細書により具体的に説明し大が、特に実施例は本発明の精  
困に反しない限り、種々に変更、修飾示勝ことができ勝。

30 min reflux it made this including methanol 10 ml, 2 N-sodium methoxide methanol liquid 7 ml.

It removed methanol, it melted including water, neutralized with acetic acid and precipitated crystal.

After filtering, it refined from water-containing methanol, 3-hydroxy -2- piperidinocarbonyl thieno acquired {2 and 3 -b } pyridine.

melting point 99~101 deg C。

[0116]

this invention was explained concretely with Specification which includes the Working Example, but if especially Working Example does not oppose to emotion andrange of this invention, in various it can modify and can decorate.